

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年1月24日 (24.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/06214 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 309/11,
309/15, 309/51, C07D 209/48, A61K 31/185, 31/4035,
A61P 29/00, 31/04, 39/02, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06275

(22) 国際出願日: 2001年7月19日 (19.07.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-219245 2000年7月19日 (19.07.2000) JP
特願2000-219034 2000年7月19日 (19.07.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ウエルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 前田和宏 (MAEDA, Kazuhiro) [JP/JP]. 尊田修二 (SONDA, Shuji) [JP/JP]. 竹本忠弘 (TAKEMOTO, Tadahiro) [JP/JP]. 後藤智一 (GOTO, Tomokazu) [JP/JP]; 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 ウエルファイド株式会社 開発研究所内 Fukuoka (JP). 小林不二夫 (KOBAYASHI, Fujio) [JP/JP]. 梶井雅彦 (KAJII, Masahiko) [JP/JP]. 籠田成靖 (KOMORITA, Naruyasu) [JP/JP]. 平山文博 (HIRAYAMA, Fumihiro) [JP/JP]; 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷二丁目25番1号 ウエルファイド株式会社 創薬研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SULFONIC ACID DERIVATIVES OF HYDROXAMIC ACIDS AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

(54) 発明の名称: ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその医薬用途

(57) Abstract: The invention relates to novel sulfonic acid derivatives of hydroxamic acids or pharmacologically acceptable salts thereof, more specifically, sulfonic acid derivatives of hydroxamic acids useful as lipopolysaccharide (LPS) inhibitors or pharmaco logically acceptable salts thereof. Further, the invention also relates to novel intermediates useful in the synthesis of the sulfonic acid derivatives of hydroxamic acids.

(57) 要約:

本発明は、新規なヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。更に詳細には、本発明は、リポ多糖類(LPS)の抑制剤として有用なヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。また、本発明は上記ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の合成に有用な新規な中間体化合物に関する。

WO 02/06214 A1

明細書

ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその医薬用途

5

技術分野

本発明は、新規なヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。更に詳細には、リポ多糖類（LPS）の抑制剤として有用なヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。また、本発明は上記ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の合成に有用な新規な中間体化合物に関する。

10

背景技術

敗血症は、感染を伴う全身性炎症反応症候群（septic systemic inflammatory response syndrome）と定義され [Bone RC:Ann. Intern. Med. 115, 457(1991)]、先ず敗血症の起炎菌であるグラム陰性菌あるいはその細胞壁構成成分のエンドトキシンが原発感染巣から血中に過剰に侵入し、循環器系を介して全身に分配されることから始まる。エンドトキシンは、グラム陰性菌の死に伴って遊離される菌体外膜に存在するリポ多糖体（LPS、lipopolysaccharide）のことであり、これが生体内のマクロファージ、好中球、リンパ球等の炎症細胞および血管内皮細胞を刺激し、TNF α （tumour necrosis factor α ）を始めとする炎症性サイトカイン（IL-1、IL-6、IL-8など）を産生させる。このような炎症性サイトカインの逸脱した上昇は、重篤な多臓器障害（multiple organ dysfunction syndrome : MODS）を引き起こし、生体を死に至らしめることが多い。

25

敗血症に対する化学療法としては、先ず感染菌除去のための抗生物質の使用が必須である。通常は、続発性に合併症が起こる確率が高いため、抗生物質の投与は、合併症に対する化学療法あるいは外科的処置と並行して行うのが一般的である [藤井ら、医薬ジャーナル, 34, 1501(1998)]。しかしながら、敗血症による死亡率が1980年代から依然として減少していないことからも明らかかなように、これらの治療方法は既に限界に達していると考えられている。

近年、TNF α 等の炎症性サイトカインをターゲットとした抗サイトカイン療法が、新たな敗血症治療法として精力的に試みられてきた。しかしながら、TNF α 中和抗体、可溶性TNF α 受容体およびIL-1受容体拮抗剤などの臨床試験では、その有効性が確認されていない〔若林剛ら、医学のあゆみ 別冊、5 108(1998)〕。ターゲットとなる炎症性サイトカインは、過剰に存在すれば有害である反面、ある程度の産生量であれば生体防御に必要であると考えられている。

即ち、サイトカインの生物活性の完全制御は、敗血症患者の病態ステージによつては、逆に病変を増悪させるケースもあることを意味し、それがこれらの臨10 床成績に反映されていると考えられる〔広田昌彦ら、日本外科学会雑誌100:667-673(1999)、若林剛ら、日本外科学会雑誌100:674-678(1999)〕。

また、医療材料として開発されたエンドトキシン除去カラムは、臨床において有効性が確認されているものの〔花澤一彦ら、ICUとCCU,197(1999)〕、高価で保険適用範囲内での使用に制限がある。以上の事実は、敗血症の病態におけるエンドトキシンの重要性を示唆し、かつTNF α を始めとする種々の炎症性サイトカインの上流に位置するエンドトキシン自体を抑制する低分子化合物が、新たな敗血症の予防・治療薬として有望であることを物語っている。

これまでヒドロキサム酸誘導体は、MMP (matrix metalloproteinase) 阻害剤として研究が進められてきており、これらの阻害剤の中には、炎症性サイトカイン、特にTNF α の抑制作用を有するものが多く報告されている。これらの多くは、敗血症の予防・治療薬としての研究が進められているものの(例えば、WO 94/10990号等)、未だ臨床応用には至っていない。一方、ヒドロキサム酸誘導体によるエンドトキシン(LPS)抑制作用は、今までに報告例がない。

25 本発明は、以上のような背景技術のもとになされたものであり、その目的はLPS抑制剤として有用な新規なヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を提供することにある。

また、本発明のもう一つの目的は、当該化合物合成のために有用な新規な中間体化合物を提供することにある。

さらに、本発明の他の目的は、医薬として有用な新規なLPS抑制剤を提供することにある。

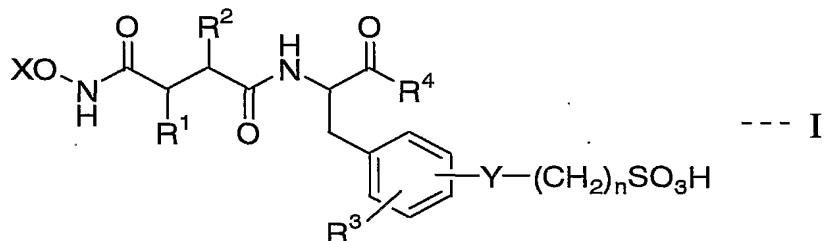
発明の開示

本発明者らは、ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩がLPS抑制作用を有することを見出し、さらに動物モデルにおいても、本発明の化合物がLPSの上昇を抑制するという知見を得て本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、以下の通りである。

(1) 式(I)

10



[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

R¹は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、または-(CH₂)_{1-A}〔1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。〕を示し、

R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロア

ルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

YはO、NR⁷（R⁷はR²と同義）、またはSを示し、

nは1～6のいずれかの整数を示し、

R³は水素、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ基を示し、

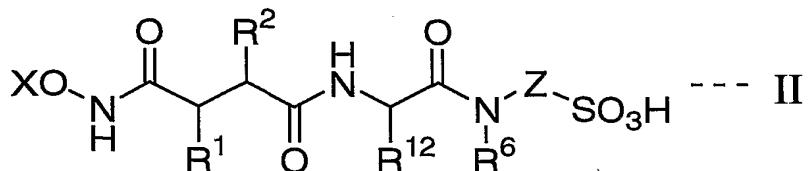
R⁴はOR⁸（R⁸は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを表す。）、またはNR^{1 0}R^{1 1}[R^{1 0}およびR^{1 1}は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、またはR^{1 0}およびR^{1 1}は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。]で表される基を示し、

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい。]で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(2) R³が水素である上記(1)のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(3) R⁴がNHC₆H₅またはNHC₆H₅である上記(1)または(2)のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(4) 式(II)



25 [式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

R¹は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロア

リールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_1-A$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい]または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、

R^2 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

$R^{1,2}$ は天然または天然以外の α -アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R^6 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを示し、

Zは炭素数1~6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示し、

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい。]で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(5) $R^{1,2}$ がベンジルである上記(4)のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(6) R^6 が水素である上記(4)または(5)のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(7) R^1 がフタルイミドメチルである上記(1)~(6)のいずれかのヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(8) R² がイソブチルである上記 (1) ~ (7) のいずれかのヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(9) 5-メチル-3 (R) - [1 (S) -メチルカルバモイル-2 - (4-スルホメトキシフェニル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (2-スルホエトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (4-スルホブトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
 15 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (5-スルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、
 5-メチル-3 (R) - [1 (S) -メチルカルバモイル-2 - (4-スルホメトキシフェニル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
 20 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (2-スルホエトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、
 25 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (4-スルホブトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (5-スルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -フェニルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

10 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

15 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホブチルカルバモイル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (5-スルホペンチルカルバモイル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

20 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) -3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) -3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

25 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) -3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) -3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル]

ヘキサノヒドロキサム酸、

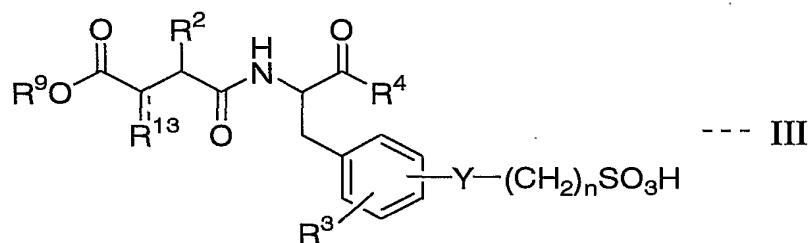
5-メチル-2-(RまたはS)-(2-ナフチルメチル)-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(4-スルホブチルカルバモイル)エチルカルバモイル]ヘキサノヒドロキサム酸、

5 5-メチル-2-(RまたはS)-(2-ナフチルメチル)-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(5-スルホペンチルカルバモイル)エチルカルバモイル]ヘキサノヒドロキサム酸、および

5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(4-スルホフェニルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2-(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキ

10 サノヒドロキサム酸からなる群から選択されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、

(10) 式 (III)



15 [式中、R⁹は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、

は単結合または二重結合を示し、

20 R^{1~3}は

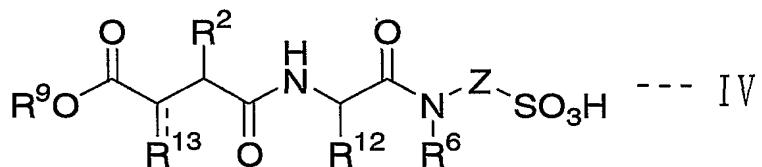
が単結合の場合、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ

ル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_1-A$ [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい]または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]または $-COOR^{1-4}$ (R^{1-4} は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを表す。)を示すか、または

15 が二重結合である場合、 CH_2 を示し、
 R^2 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、
YはO、NR⁷ (R^7 は R^2 と同義)、またはSを示し、
nは1~6のいずれかの整数を示し、
20 R³は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ基を示し、
R⁴はOR⁸ (R^8 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを表す。)、またはNR¹⁻⁰R¹⁻¹ (R^1
25 0 および R^1 1 は同一または異なるてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、またはR¹⁻⁰およびR¹⁻¹は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。)を示す。]で表される化合物また

はその薬理学上許容される塩、

(11) 式 (IV)



5 [式中、R⁹ は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、

は単結合または二重結合を示し、

10 R^{1~3} は

が単結合の場合、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、
 15 フタルイミドアルキル、アルケニル、-(CH₂)_{1~n}-A〔1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d)
 20 ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表す。〕または-COOR^{1~4} (R^{1~4} は水素、アルキル、アリールア

ルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを表す。) を示すか、または

が二重結合である場合、CH₂を示し、

5 R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

R^{1~2}は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘ

10 テロアリールアルキルを示し、

Zは炭素数1~6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容される塩、

(12) 上記(1)~(9)のいずれかのヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩および薬理学上許容される担体を含有する医薬組

15 成物、および

(13) 上記(1)~(9)のいずれかのヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を有効成分とするLPS抑制剤、

である。

発明を実施するための最良の形態

20 本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

R¹、R²、R³、R⁷、R⁹、R¹³およびR¹⁴における「アルキル」とは、炭素数1~10の直鎖状または分岐状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル、n-デシル等が挙げられる。

R³、R⁶、R⁸、R¹⁰およびR¹¹における「低級アルキル」とは、炭素数1~6の直鎖状または分岐状のアルキルであり、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチ

ル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{14} における「アリール」とは、炭素数6～10個のアリールであり、例えばフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるアリール（例えばインデニル等）等が挙げられ、好ましくはフェニルである。

R^6 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} における「ヘテロアリール」とは、炭素原子および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンゼン環と縮合したベンゾ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等であり、例えば、ピロリル、ピロリニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 5-オキサチアジニル、1, 2, 6-オキサチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾオキサジニル等が挙げられ、好ましくはピリジルである。

25 R^2 における「シクロアルキル」は、炭素数3～7のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^2 における「シクロアルキルアルキル」のシクロアルキル部は上記「シクロアルキル」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。こ

のようなシクロアルキルアルキルとしては、例えば、シクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシリメチル、2-シクロヘキシリルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

5 R¹ およびR^{1~3} における「アルケニル」は、炭素数2~6のアルケニルであり、例えば、ビニル、アリル、3-ブテニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1~0}、R^{1~1}、R^{1~3} およびR^{1~4} における「アリールアルキル」のアリール部は上記「アリール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールアルキルとしては、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{1~0}、R^{1~1}、R^{1~3} およびR^{1~4} における「ヘテロアリールアルキル」のヘテロアリール部は上記「ヘテロアリール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリールアルキルとしては、例えば、2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル等が挙げられる。

R¹ およびR^{1~3} における「アルキルチオアルキル」のアルキルチオ部におけるアルキル部は上記「アルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアルキルチオアルキルとしては、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル等が挙げられる。

R¹ およびR^{1~3} における「アリールチオアルキル」のアリール部は上記「アリール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールチオアルキルとしては、例えば、フェニルチオメチル、1-ナフ

チルチオメチル、2-ナフチルチオメチル等が挙げられる。

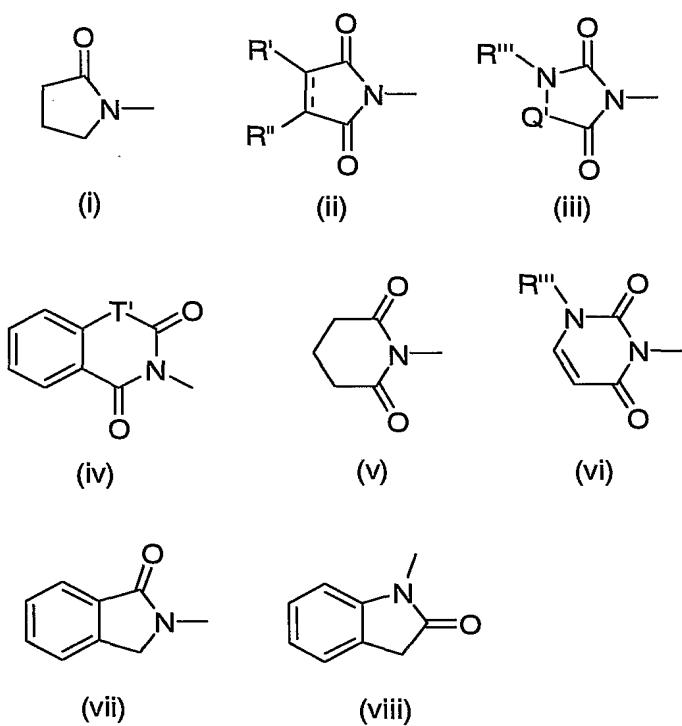
R¹ およびR¹⁻³ における「ヘテロアリールチオアルキル」のヘテロアリール部は上記「ヘテロアリール」と同様であり、アルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリールチオアルキルとしては、例えば、2-5 ピロリルチオメチル、2-ピリジルチオメチル、3-ピリジルチオメチル、4-ピリジルチオメチル、2-チエニルチオメチル等が挙げられる。

R¹ およびR¹⁻³ における「アリールアルキルチオアルキル」のアリールアルキル部は上記「アリールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールアルキルチオアルキルとしては、例えば、ベンジルチオメチル、フェネチルチオメチル等が挙げられる。
10

R¹ およびR¹⁻³ における「ヘテロアリールアルキルチオアルキル」のヘテロアリールアルキル部は上記「ヘテロアリールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなヘテロアリールアルキルチオアルキルとしては、例えば、2-ピロリルメチルチオメチル、2-ピリジルメチルチオメチル、3-ピリジルメチルチオメチル、4-ピリジルメチルチオメチル、2-チエニルメチルチオメチル等が挙げられる。
15

R¹ およびR¹⁻³ における「フタルイミドアルキル」のアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなフタルイミドアルキルとしては、例えば、フタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル等が挙げられる。

20 R¹ およびR¹⁻³ における-(CH₂)₁-AにおけるAは、窒素原子で結合している含窒素ヘテロ環であり、例えば、次のような基が挙げられる。



[式中、

5

はR' およびR'' がそれぞれ水素である場合は単結合であり、R' および
R'' が一緒になって環を形成する場合は二重結合であり、
R''' は水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、
Q' は $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ （低級アルキル）-、 $-C$ （低級アルキ
ル）₂-、 $-NH-$ 、 $-N$ （低級アルキル）-または $-O-$ を表し、および
T' は $-O-$ 、 $-NH-$ または $-N$ （低級アルキル）-を表す。]

当該含窒素ヘテロ環としては、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル、2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル、1, 2-ジメチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、3, 4, 4-トリメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、2-メチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-オキサジアゾリジン-4-

イル、3-メチル-2, 4, 5-トリオキソ-1-イミダゾリジニル、2, 5-ジオキソ-3-フェニル-1-イミダゾリジニルおよび2, 6-ジオキソピペリジノ等が好ましく、式 (i i) および (i i i) の環、特に1, 2-ジメチル-3, 5-ジオキソ-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルまたは3, 4, 4-トリメチル-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルが特に好ましい。

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（但し、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキルのアルキル部に置換することはない）、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシル、 $-COOR_a$ [R_aは低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す。] で表される基、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、グアニジノ、ヒドロキシルホニルオキシ、アリールアルキルオキシアルキル等から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい。ここで、「低級アルキル」、「アリールアルキル」および「アリール」は前記と同様である。

「アルコキシ」とは、炭素数1～6で直鎖状でも分岐状でもよいアルコキシであり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」におけるアルキル部は上記「低級アルキル」と同様であり、このようなアルキルチオとしては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。

「アシルオキシ」とは、炭素数2～6で直鎖状でも分岐状でもよいアルカノイルオキシであり、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

「アリールアルキルオキシアルキル」のアリールアルキル部は上記「アリールアルキル」と同様であり、残りのアルキル部は上記「低級アルキル」と同様である。このようなアリールアルキルオキシアルキルとしては、例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル等が挙げられる。

5 R¹⁰およびR¹¹が隣接する窒素原子と一緒にになって形成する「置換されていてもよいヘテロ環」は、炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を有し、環内にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、環を構成する炭素原子に関し、オキソによって置換されていてもよい4～7員環基であり、さらにはこれらヘテロ環を構成する10隣接する2つの炭素原子を利用してベンゼン環等の芳香環が縮環してもよい。このようなヘテロ環には、例えばアゼチジノ、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、2-オキソ-1-キナゾリニル等が挙げられる。

15 なお、当該ヘテロ環が1-ピペラジニルの如く、環内にさらなるヘテロ原子として窒素原子を含有する場合、当該窒素原子上には低級アルキル（前記と同様）、アリールアルキル（前記と同様）、ヘテロアリールアルキル（前記と同様）、アリール（前記と同様）、ヘテロアリール（前記と同様）、-COOR_a（R_aは前記と同様）で表される基またはアシルが置換していてもよい。ここで、アシルとは-COR_aで表される基であり、R_aは前記と同様である。

20 R¹⁻²における天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基とは、H₂N-C(H(R)-COOHで示される天然または天然以外のα-アミノ酸中の基Rである。天然のα-アミノ酸から誘導される特性基の例は以下の通りであり、括弧内に対応するアミノ酸を示す：水素（グリシン）、メチル（アラニン）、イソプロピル（バリン）、イソブチル（ロイシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、ヒドロキシメチル（セリン）、メルカプトメチル（システイン）、1-ヒドロキシエチル（スレオニン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、2-インドリルメチル（トリプトファン）、4-イミダゾリルメチル（ヒスチジン）、4-アミノブチル（リジン）、3-グアニジノ

プロピル（アルギニン）。天然以外の α -アミノ酸から誘導される特性基の例は以下の通りであり、括弧内に対応する天然以外のアミノ酸を示す：エチル（ α -アミノ-n-酪酸）、n-プロピル（ α -アミノ-n-ペンタン酸）、n-ブチル（ α -アミノ-n-ヘプタン酸）、n-ヘプチル（ α -アミノ-n-ノナン酸）、シクロヘキシリメチル（シクロヘキシリラニン）、フェニル（ α -アミノフェニル酢酸）、2-フェニルエチル（ホモフェニルラニン）、1-ナフチル（ α -アミノ-1-ナフチル酢酸）、2-ナフチル（ α -アミノ-2-ナフチル酢酸）、フェネチル（ α -アミノ-3-フェニルブタン酸）、 α -メチルベンジル（ β -メチルフェニルアラニン）、 α , α -ジメチルベンジル（ β , β -ジメチルフェニルアラニン）等が挙げられる。

$R^{1,2}$ に存在する任意の（反応性）官能基は、ペプチド化学において知られている方法で保護することができる。例えば、アミノ基はtert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルまたはイソボルニルオキシカルボニル基、あるいはフタルイミド基の形態で保護することができる。カルボキシリ基はメチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル等の形態で保護することができる。ヒドロキシ基はtert-ブチル、ベンジル、またはテトラヒドロピラニルエーテルの形態で、またはアセテートの形態で保護することができる。メルカプト基は、tert-ブチル、ベンジル、または同様な基により保護することができる。

Xにおける「水酸基の保護基」としては、例えば、アリールアルキル、アリール、ヘテロアリール、シリル（例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル等）、2-テトラヒドロピラニル等が挙げられる。当該アリールアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、例えば、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（但し、アリールアルキルのアルキル部に置換することはない）、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシリ、 $-COOR_a$ [R_a は低級アルキル、アリールアルキルまたはアリールを示す。]で表される基、カルバモイル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、グアニジ

ノ、ヒドロキシスルホニルオキシ、アリールアルキルオキシアルキル等から選ばれる1個以上の置換基を有していてもよい。本発明の化合物における水酸基の保護基としては、シリル、2-テトラヒドロピラニル、ベンジル等が好ましい。

Zにおける「アルキレン」とは、炭素数1～5のメチレン鎖を示し、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンあるいはペンチレン等が挙げられる。

Zにおける「フェニレン」とは、 $-C_6H_4-$ で表される2価の芳香族炭化水素基を表し、例えば1,2-、1,3-あるいは1,4-フェニレンが挙げられる。

Zにおける「ナフタレン」とは、 $-C_{10}H_6-$ で表される2価の芳香族炭化水素基を表し、例えば1,2-、1,4-、1,5-、2,5-、あるいは2,8-ナフタレン等が挙げられる。

前記Zにおけるフェニレンおよびナフタレンは、例えば、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシスルホニル、ヒドロキシスルホニルオキシ等から選ばれる1個以上の置換基により置換されていてもよい。ここで「低級アルキル」、「アルコキシ」および「アシルオキシ」は前記と同様である。

式(I)および(II)で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体および式(III)および(IV)で表される化合物またはそれらの薬理学上許容される塩は、不斉炭素を有する場合があるので、光学活性体もしくはラセミ体として存在することができ、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩がさらに付加的な不斉炭素を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができ、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

また、ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩は、多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物として存在することができる。

従って、本発明は、前記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、

互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。光学活性体、ラセミ体およびジアステレオマーも本発明の範囲に包含される。

式(I)および(II)で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体または式(III)および(IV)で表される化合物の薬理学上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属塩(リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩)、アルカリ土類金属塩(カルシウム、マグネシウム等との塩)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基(トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、メグルミン等)との塩、天然 α -アミノ酸(アラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、リジン、アルギニン等)との塩等が挙げられる。
10

また、その他の薬理学上許容される塩としては、例えば、無機酸付加塩(塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩)、有機酸付加塩(メタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩)、アミノ酸(グルタミン酸、アスパラギン酸等)との塩等が挙げられる。さらに、結晶化のためにシュウ酸を用いて塩とすることもできる。

式(I)および(II)で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体、ならびに式(III)および(IV)で表される化合物の好ましい態様としては、遊離酸あるいは薬理学上許容される塩が挙げられ、両形態において結晶化が可能であり、任意の誘導体およびその異性体を高純度かつ大量に製造することができる。

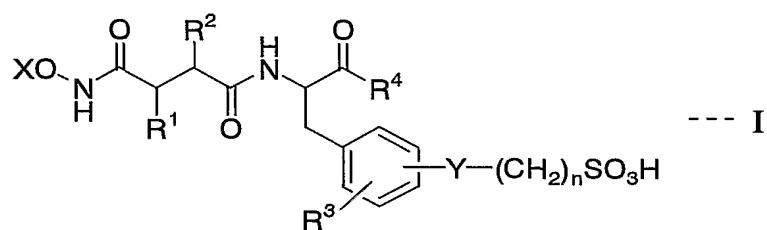
式(I)および(II)で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の好ましい態様としては、式(I)および(II)において、R¹がフタルイミドメチルであるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式(I)および(II)において、R²がイソブチルであるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式(I)において、R³が水素であるヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式(I)において、R⁴がNHCH₃またはNHC₆H₅であ

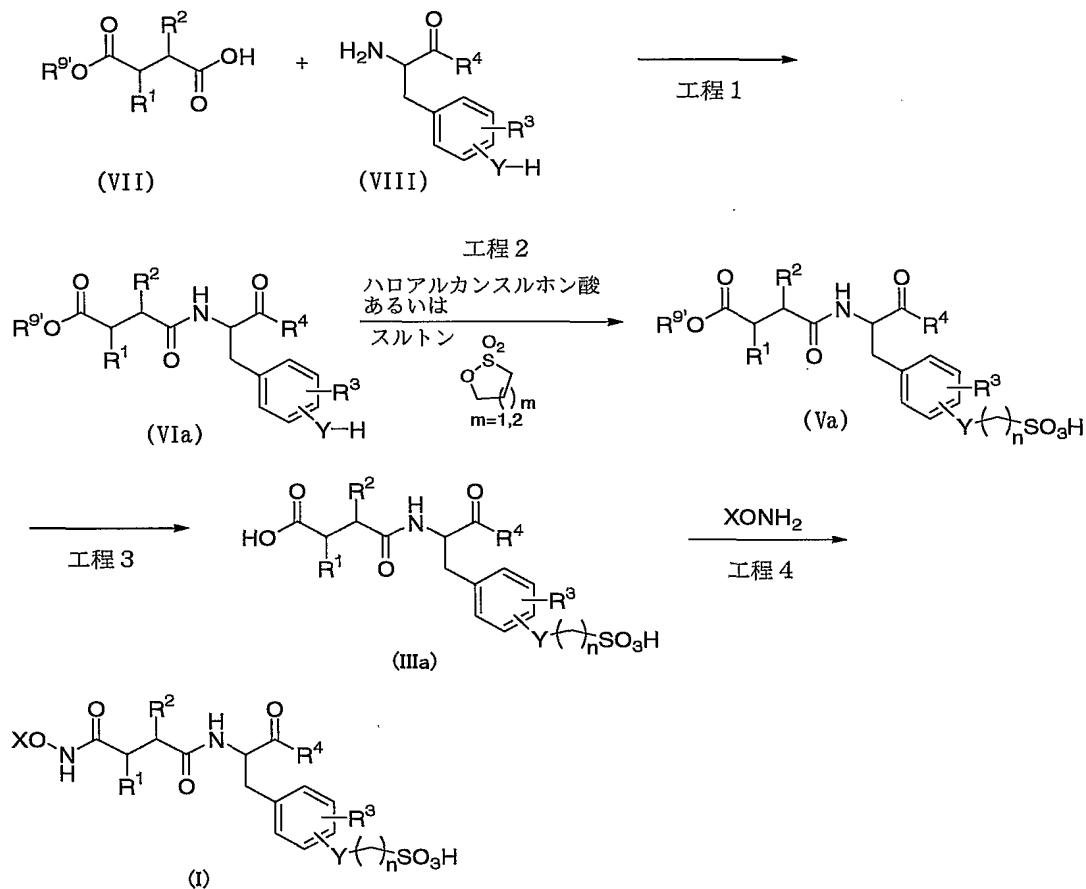
るヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式（II）において、R¹~²がベンジルであるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩、式（II）において、R⁶が水素であるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩等が挙げられる。

5 具体的にはこれらの好ましい態様を含め、後記の実施例において、実施例1、2、10、11、13、14、15、17、19、21、22の化合物が好ましい化合物として挙げられる。

本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩の製造方法を以下に示す。

10 一般式（I）で示されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の製造方法



スキーム 1

[式中、nは1から6の整数を示し、 R^9' は R^9 と同義（但し、水素は除く）
5 であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、XおよびYは前記と同義である。]

上記スキーム 1 に示すように、本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (I) またはその薬理上許容される塩は、カルボン酸 (VII) を原料としてアミノ誘導体 (VIII) を用いて、ペプチド合成における C 末活性化法 [例えば、ペプチド合成の基礎と実験 (丸善書店、泉屋ら、p 91) 参照] により中間体化合物 (VIa) とし、スルホン酸誘導体 (Va) そしてスルホン酸誘導体 (IIIa) への変換を経て調製することができる。なお、原料となるカルボン酸 (VII) は文献 (特表平6-506445号公報、特開平4-352757号公報、特開平7-157470号公報、特表平4-502008号公報、特開平6-65196号公報、WO96/33968号明細書、WO94/2162

5号明細書等)記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

アミノ誘導体(VIII)は、例えば、後記で説明する方法により製造することができる。

5 以下、各工程ごとにその詳細を説明する。

工程1

工程1はカルボン酸(VII)とアミノ誘導体(VIII)を反応させることにより、中間体化合物(VIa)を調製する工程である。

その代表的な方法を以下に示す。

10 工程1-1) 混合酸無水物を用いた方法

中間体化合物(VIa)は、トリエチルアミンあるいはN-メチルモルホリン等のアミン塩基存在下、カルボン酸(VII)にクロロ炭酸イソブチルを反応させた後、アミノ誘導体(VIII)を反応させることにより得ることができる。

溶媒はテトラヒドロフラン(THF)、塩化メチレン、酢酸エチル、N,Nジ

15 メチルホルムアミド(DMF)等の非プロトン性溶媒が用いられ、-15°C~室温で行うことができる。

工程1-2) 酸塩化物を用いた方法

カルボン酸(VII)を塩化オキサリルあるいは塩化チオニルと反応させることにより、一旦酸塩化物を調製する。溶媒は塩化メチレン、またはベンゼン、ト

20 ルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、-15°C~室温あるいは加熱下にて行われる。中間体化合物(VIa)は、得られた酸塩化物をトリエチルアミンあるいはピリジン等のアミン塩基存在下でアミノ誘導体(VIII)と反応させることにより得ることができる。溶媒はTHF、酢酸エチル、DMF、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン等の非プロトン性溶媒が用いられ、-15°C~室温あるいは加熱下で行うことができる。

工程1-3) DCC-HOBt法(カップリング法)を用いた方法

中間体化合物(VIa)は、トリエチルアミンあるいはN-メチルモルホリン等のアミン塩基存在下、カルボン酸(VII)およびアミノ誘導体(VIII)に、縮合剤として1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)および1

—ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または 3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアゾン (HOObt) を室温以下の温度で作用させることにより得ることができる。縮合剤としては DCC の代りに、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩 (WSCl · HCl) もしくはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム (BOP 試薬) 等を使用することもできる。溶媒は THF、塩化メチレン、酢酸エチル、DMF、ピリジン等の非プロトン性溶媒が用いられる。

10 工程 1-4) 活性エステル法を用いた方法

カルボン酸 (VII) とペンタフルオロフェノール等のフェノール誘導体あるいは N-ヒドロキシコハク酸イミドに DCC 等の縮合剤を反応させることにより、一旦活性エステルを調製する。アミン塩基は、必要に応じて使用され、使用されるアミン塩基としては、トリエチルアミンあるいは N-メチルモルホリン等が挙げられる。溶媒は THF、DMF、塩化メチレン等の非プロトン性溶媒が用いられ、室温以下の温度で行われる。中間体化合物 (VIa) は、得られた活性エステルを、アミノ誘導体 (VIII) と反応させることにより得ることができる。アミン塩基は、必要に応じて使用され、使用されるアミン塩基としては、トリエチルアミンあるいは N-メチルモルホリン等が挙げられる。溶媒は THF、
20 DMF、塩化メチレン等の非プロトン性溶媒が用いられ、室温以下の温度で行うことができる。

工程 2

スルホン酸誘導体 (Va) は、炭酸カリウムあるいは炭酸セシウム等の無機塩基存在下、中間体化合物 (VIa) をハロアルカンスルホン酸あるいはスルトンと反応させることにより得ることができる。溶媒は DMF、アセトニトリル、アセトン等の非プロトン性溶媒が用いられ、-15°C～室温あるいは加熱下で行うことができる。

工程 3

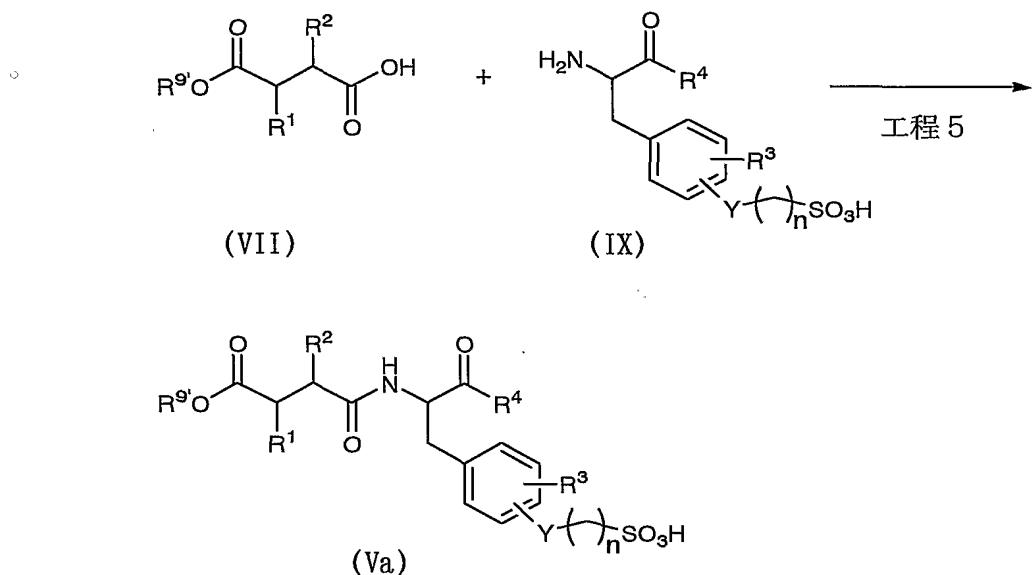
工程 3 はスルホン酸誘導体 (Va) からスルホン酸誘導体 (IIIa) に変換

する工程である。例えば、 R^9' が *t* *e* *r* *t*-*tert*-ブチル基のように酸で除去できるものである場合、スルホン酸誘導体 (V a) は塩化水素、あるいはトリフルオロ酢酸と反応させることにより、スルホン酸誘導体 (I I I a) へ変換することができる。溶媒は 1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、あるいは塩化メチレン等が用いられ、室温以下の温度で行うことができる。

工程4

工程4はスルホン酸誘導体 (I I I a) にシリル (トリメチルシリル、*t* *e* *r* *t*-*tert*-ブチルジメチルシリル、*t* *e* *r* *t*-*tert*-ブチルジフェニルシリル等)、*t* *e* *r* *t*-ブチル、ベンジル、ベンジルオキシメチル、*p*-メトキシベンジル、2-ニトロベンジル、2-テトラヒドロピラニル (Chem. Pharm. Bull. Jpn. 23, 167, 1975) 基等で保護された、あるいは無保護のヒドロキシリルアミン ($XONH_2$; Xは前記と同義) を反応させヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (I) に変換する工程である。反応条件は、工程1における条件を適用できる。保護されたヒドロキシリルアミンを用いる場合は、反応後に通常の水酸基の脱保護条件 [T. W. Greene et. al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., (JOHN WILEY & SONS, Inc.)] により当該保護基を除去することができる。

スルホン酸誘導体 (V a) は以下のスキーム2に示す方法で製造することもできる。

スキーム 2

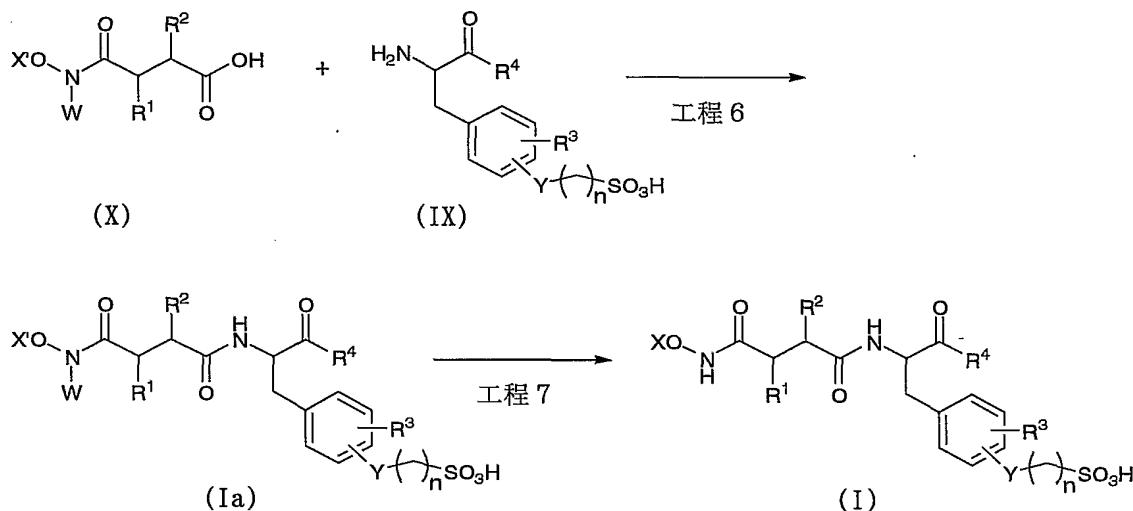
[式中、nは1から6の整数を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、およびY
5 は前記と同義である。]

工程 5

工程5は、カルボン酸(VII)とアミノ誘導体(IX)を反応させることによりスルホン酸誘導体(Va)を製造する工程である。この工程は工程1と同様の方法で行うことができる。

10 本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(I)は以下のスキーム3に示す方法で製造することもできる。

スキーム3



[式中、nは1から6の整数を示し、X'およびWはXと同義であり、同一または異なるあってもよく、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびYは前記と同義である。]

工程 6

工程 6 は、カルボン酸 (X) とアミノ誘導体 (IX) を反応させることにより
スルホン酸誘導体 (Ia) を製造する工程である。この工程は工程 1 と同様の方
法で行うことができる。

工程 7

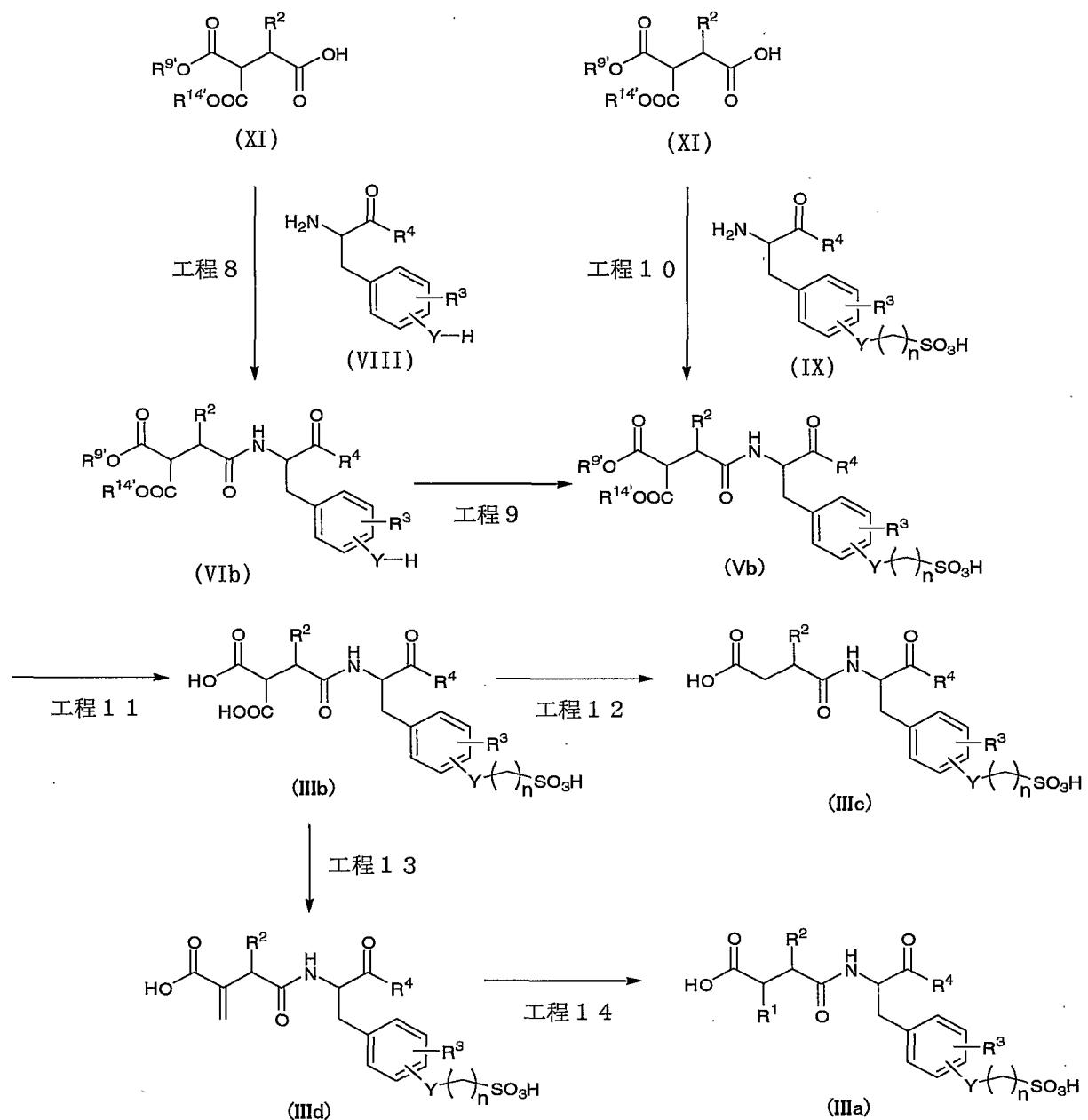
工程7はスルホン酸誘導体(Ia)をヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(I)に変換する工程であり、WがXと同一または異なる場合のいずれにおいても、工程4と同様の方法により行うことができる。

15 カルボン酸(X)は、例えば、後記スキーム6で説明する方法により製造する
ことができる。アミノ誘導体(VIII)および(IX)は、例えば、後記ス
キーム5で説明する方法により製造することができる。

所望する置換基R¹の導入は、当該置換基を有するカルボン酸(VII)あるいは(X)を用いれば、特段の工程を経ることなく、前記スキーム1～3に示した方法にて行うことができるが、その他にも例えば、以下のスキーム4に示す方

法で行うこともできる。

スキーム 4



5 [式中、nは1から6までの整数を示し、 R^1 はヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキルまたはアリールアルキルチオアルキルを示し、 $\text{R}^{1-4'}$ は R^{1-4} と同義（但し、水素は除く。）、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、およびYは前記と同義である。]

工程 8

工程 8 は、カルボン酸 (X I) とアミノ誘導体 (V I I I) を反応させることにより中間化合物 (V I b) を得る工程である。この工程は工程 1 と同様の方法で行うことができる。尚、原料となるカルボン酸 (X I) は、文献 (特開平 7-
5 157470 号公報等) 記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

工程 9

工程 9 は、中間体化合物 (V I b) とハロアルカンスルホン酸あるいはスルトンを反応させることによりスルホン酸誘導体 (V b) を製造する工程である。
10 この工程は工程 2 と同様の方法で行うことができる。

工程 10

工程 10 は、カルボン酸 (X I) とアミノ誘導体 (I X) を反応させることによりスルホン酸誘導体 (V b) を得る工程である。この工程は工程 1 と同様の方法で行うことができる。

工程 11

工程 11 は、スルホン酸誘導体 (V b) における置換基 R⁹’ および R¹⁻⁴’ を除去し、スルホン酸誘導体 (I I I b) を得る工程である。例えば、R⁹’ および R¹⁻⁴’ がベンジル基である場合、金属触媒存在下で通常の接触水素添加反応により常圧もしくは加圧下で行うことができる。金属触媒としては、パラジウム炭素やパラジウム黒などが使用でき、溶媒は 1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒あるいはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール系溶媒が用いられ、室温から加熱下にて行うことができる。

工程 12

工程 12 は工程 11 で得られたスルホン酸誘導体 (I I I b) を脱炭酸させることによりスルホン酸誘導体 (I I I c) へ変換する工程である。溶媒は n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、場合によっては N-メチルモルホリン、トリエチルアミンなどの三級アミンの存在下、室温あるいは加熱下で行うことができる。

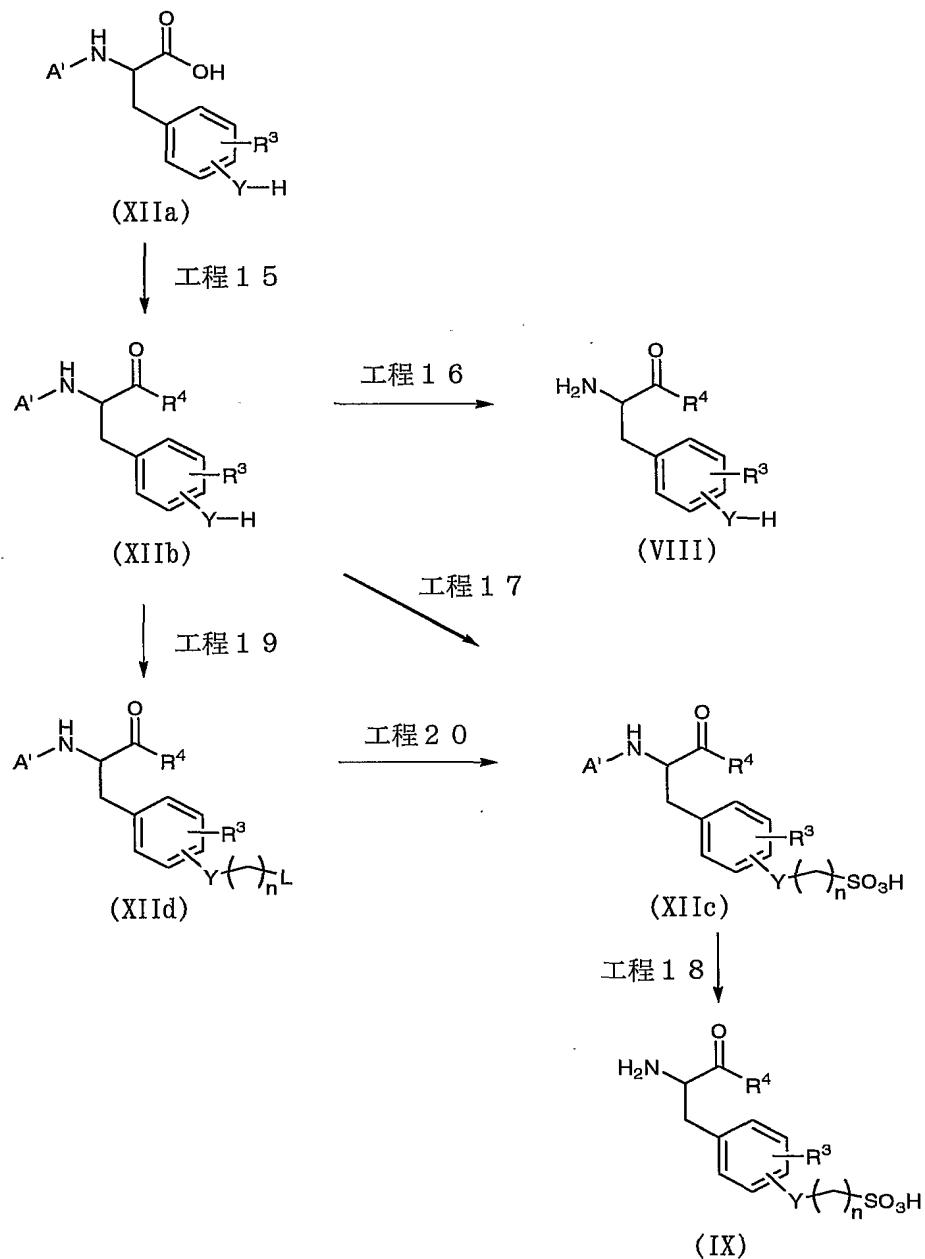
工程 13

工程 13 は、工程 11 で得られたスルホン酸誘導体 (III b) を二級アミンの存在下にてホルムアルデヒドと反応させ、スルホン酸誘導体 (III d) に変換する工程である。二級アミンとしてはピペリジン、ジエチルアミン、モルホリ
5 ンなどが用いられ、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、DMF など
のアミド系溶媒中で室温から加熱下で行うことができる。

工程 14

工程 14 は工程 13 で得られたスルホン酸誘導体 (III d) に、求核剤としてアリールチオール、ヘテロアリールチオール、アルキルチオール、ヘテロア
10 リールアルキルチオールまたはアリールアルキルチオールを反応させることにより、置換基 R¹ がアリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アルキ
ルチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキルまたはアリールアルキ
ルチオアルキルであるスルホン酸誘導体 (III a) を得る工程である。この反応
は無溶媒もしくは塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、メタノールな
15 どのアルコール系溶媒、DMF などのアミド系溶媒中で室温から加熱下で行うこ
とができる。

スキーム 1～4 における出発化合物であるアミノ誘導体 (VII) および
(IX) は以下のスキーム 5 に示す方法により製造することができる。

スキーム 5

[式中、nは1から6の整数を示し、 A' はtert-ブトキシカルボニル、ベ
5 ジルオキシカルボニル等のアミノ保護基を示し、Lはアルコキシ、水酸基およ
びそれらから誘導可能な塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子あるいはメタン
スルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホ
ニルオキシ等のスルホン酸エステルを示し、 R^3 、 R^4 およびYは前記と同義で

ある。】

工程 1 5

工程 1 5 は、化合物 (XII a) と各種アミンあるいはアルコールを反応させることにより化合物 (XII b) を製造する工程である。この工程は工程 1 と同
5 様の方法で行うことができる。

工程 1 6

工程 1 6 は、化合物 (XII b) のアミノ基の保護基を脱保護して、アミノ誘導体 (VIII) を製造する工程である。

保護基 A' が *t* e r t -ブロキシカルボニル基である場合、トリフルオロ酢
10 酸、塩化水素含有ジオキサン、塩化水素含有メタノール、臭化水素含有酢酸等の酸性条件下で除去することができる。使用される不活性溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、酢酸等の有機酸が好
15 適である。

反応温度は、通常 0 ~ 100°C であり、好適には 0 ~ 50°C である。反応時間は、通常 15 分間 ~ 12 時間であり、好適には 15 分間 ~ 4 時間である。

保護基 A' がベンジルオキシカルボニル基である場合、酸で処理することにより除去する方法または接触還元により除去する方法が好適である。

20 酸による方法において使用される酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸が好適である。使用される溶媒としては、塩化メチレンが好適である。反応温度および反応時間は、0 ~ 50°C にて、5 分間 ~ 6 時間が好適である。

25 接触還元による方法で使用される触媒としては、パラジウム炭素やパラジウム黒が好適である。使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒が好適である。本方法において、水素の圧力は、通常 1 ~ 10 気圧であり、反応温度および反応時間は、0 ~ 100°C にて 5 分間 ~ 24 時間が好適である。

工程 17

工程 17 は、化合物 (XII b) とハロアルカンスルホン酸あるいはスルトンを反応させることにより化合物 (XII c) を製造する工程である。この工程は工程 2 と同様の方法で行うことができる。

5 工程 18

工程 18 は、化合物 (XII c) のアミノ基の保護基を脱保護して、アミノ誘導体 (IX) を製造する工程であり、工程 16 と同様の方法で行うことができる。

工程 19

10 工程 19 は化合物 (XII b) をアルキル化することにより、単段階あるいは段階的に、末端に脱離基を有する化合物 (XII d : L=脱離基) に変換する工程であり、以下に示す方法 1) または 2) のいずれかにて行うことができる。

工程 19-1) 单段階合成法

15 化合物 (XII b) にアルキル化剤を作用させ、化合物 (XII d : L=ハロゲン) に変換する方法であり、工程 2 と同様の方法で行うことができる。アルキル化剤としては所望の炭素鎖を有するジハロゲン化アルキル、例えば、ジブロモメタン、1, 2-ジブロモエタン、1-クロロ-3-ブロモプロパン、1-クロロ-4-ブロモブタンおよび1-クロロ-5-ブロモペンタン等を用いて行うことができる。

20 工程 19-2) 段階的合成法

本方法は、以下の i) ~ ii) の 3 工程からなる。

i) 化合物 (XII b) を、光延反応 [J. Med. Chem., 1994, 37, 674] により、所望の炭素鎖長を有するモノ保護ジオールと反応させ、化合物 (XII d : L=アルコキシ) に変換する工程である。モノ保護ジオールとしては、2-ベンジルオキシエタノール、2-t-ブチルジメチルシリキシエタノール、3-ベンジルオキシプロパノール、4-ベンジルオキシブタノール、5-ベンジルオキシペンタノール等を使用することができる。活性化試薬としてはトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) が好適である。溶媒としては DMF、アセトニトリル、THF、ジオキサン、塩化メチレン、クロロ

ホルム等の非プロトン性溶媒が用いられる。本工程は、-15°C～室温あるいは加熱下で行うことができる。

i i) 化合物 (X II d : L=アルコキシ) を脱保護することにより、化合物 (X II d : L=水酸基) に変換する工程であり、工程4と同様にして行うこと 5 ができる。

i ii) 化合物 (X II d : L=水酸基) の水酸基をハロゲンあるいはスルホン酸エステル等の脱離基を有する化合物 (X II d : L=脱離基) に変換する工程 10 である。Lがハロゲンである場合、本工程は、化合物 (X II d : L=水酸基) をトリフェニルホスフィン存在下、四塩化炭素あるいは四臭化炭素と反応させることにより行うことができる。溶媒としてはアセトニトリル、THF、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム等の非プロトン性溶媒を用いることができる。本工程の反応温度は-15°C～室温あるいは加熱下が好適である。また、Lがス 15 ルホン酸エステルである場合は、本工程は、化合物 (X II d : L=水酸基) をアミン塩基存在下、所望のスルホニル化剤と反応させることにより行うことができる。スルホニル化剤としては、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物あるいは塩化p-トルエンスルホニルが好適であり、アミン塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-二メチルピリジン、2,4,6-トリメチルピリジンあるいはジイソプロピルエチルアミン等が好適である。溶媒としてはアセトニトリル、THF、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム等の 20 非プロトン性溶媒を用いることができる。本工程の反応温度は-15°C～室温が好適である。

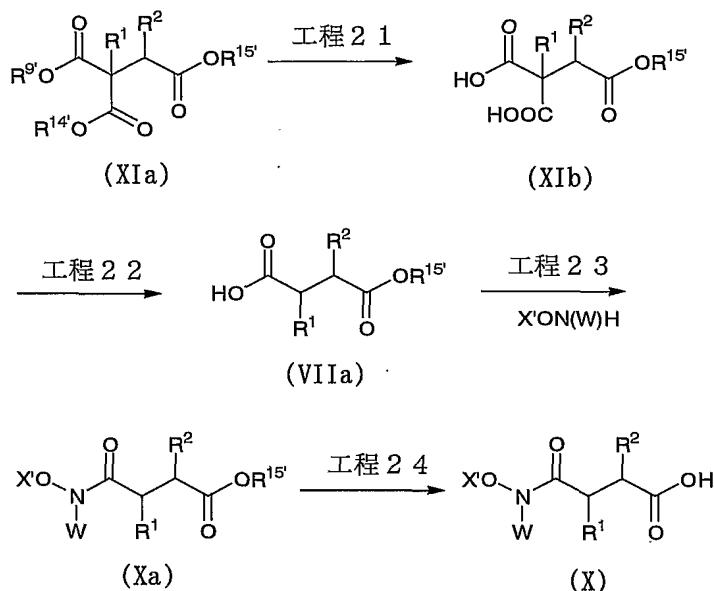
工程20

工程20は工程19で得られた化合物 (X II d : L=脱離基) を化合物 (X II c) に変換する工程である。当該工程は文献記載の方法 [F. Cortes, 25 Organic Synthesis, II, 564 (1943)] に準拠して行うことができる。ヒドロキシスルホニル化剤としては、亜硫酸ナトリウムあるいは亜硫酸水素ナトリウム等が好適である。溶媒としては水あるいは含水アルコールを用いることができる。本工程の反応温度は室温から加熱下が好適である。

スキーム3における出発化合物であるカルボン酸(X)は以下のスキーム6に

示す方法により製造することができる。

スキーム 6



5 [式中、 X' および W は X と同義であり、 $R^{9'}$ および $R^{14'}$ は同一または一緒になってメチレン基 ($-CH_2-$) あるいはジメチルメチレン [$-C(CH_3)_2-$] のような環状構造をとってもよく、 $R^{15'}$ は $R^{9'}$ および $R^{14'}$ と同義であり（但し、 $R^{15'}$ は $R^{9'}$ および $R^{14'}$ とは異なる基から選択される）、 R^1 、 R^2 、 $R^{9'}$ 、 $R^{14'}$ および X は前記と同義である。]

10 工程 2.1

工程 21 は化合物 (X I a) を脱保護することにより化合物 (X I b) に変換する工程である。例えば、R^{15'} がベンジル基であり、R^{9'} および R^{14'} が t-ブチル基である場合は、工程 3 と同様の方法で行うことができ、逆の場合は (R^{15'} : t-ブチル基、R^{9'} および R^{14'} : ベンジル) 、工程 11 と同様の方法で行うことができる。尚、原料となる化合物 (X I a) は特開平 7-157470 号公報記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

工程 22

工程2は化合物(XIb)を脱炭酸させることにより化合物(VIIa)に

変換する工程であり、工程 1 2 と同様の方法にて行うことができる。

工程 2 3

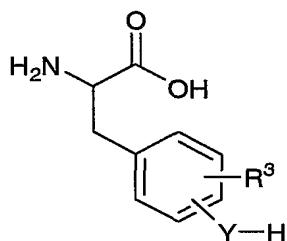
工程 2 3 は化合物 (V I I a) を N , O -二置換ヒドロキシルアミン [X' O N (W) H] と反応させ、化合物 (X a) に変換する工程であり、工程 1 と同様
5 の方法にて行うことができる。 N , O -二置換ヒドロキシルアミン [X' O N (W) H] は、市販あるいは文献記載の方法 (*Chem. Pharm. Bull. Jpn.* 1975,
23, 167.) により得られる O -保護ヒドロキシルアミン [X' O NH_2] を用い
て、慣用の方法にて調製することができる。

工程 2 4

10 工程 2 4 は化合物 (X a) を脱保護することにより、カルボン酸 (X) に変換
する工程であり、文献記載の方法 [T. W. Greene et. al., PROTECTIVE GROUPS
IN ORGANIC SYNTHESIS, 2nd ed., (JOHN WILEY & SONS, Inc.)] により当該保護
基を除去することができる。

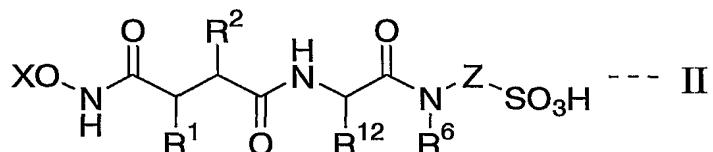
スキーム 5 における出発化合物である化合物 (X I I a) は次の方法で製造す
15 ることができる。

化合物 (X I I a) は、式



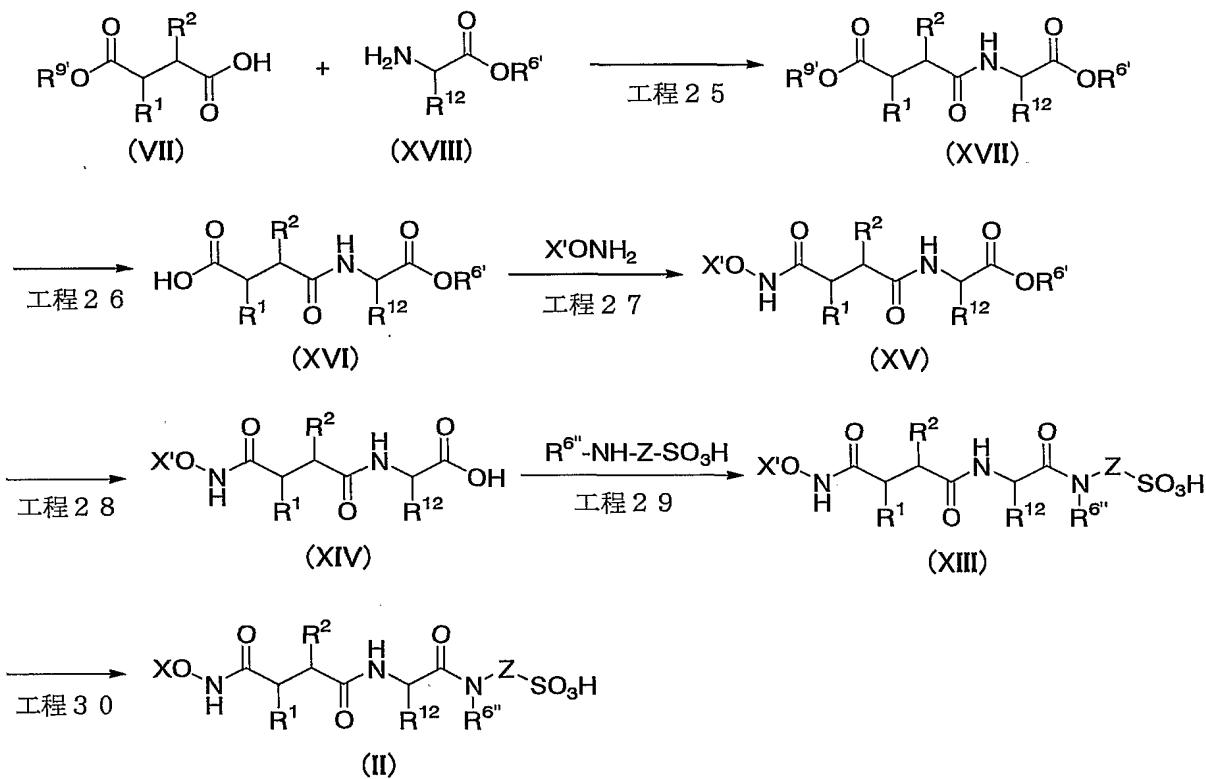
20 で示されるアミノ酸のアミノ基を t e r t -ブトキシカルボニル基やベンジルオ
キシカルボニル基等のアミノ保護基によって保護する〔例えば、ペプチド合成の
基礎と実験（丸善書店、泉屋ら、p 16）参照〕ことにより調製することができる。

一般式 (II) で示されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の製造方法



スキーム 7

5



[式中、 R^6 、および $\text{R}^{6''}$ は R^6 （但し、 R^6 は水素を除く）と同義であり、 X' は X と同義であり、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{1-2} 、 X および Z は前記と同義である。]

10 本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (II) またはその薬理上許容される塩はスキーム 7 に示した方法によって合成することができる。まずカルボン酸 (VII) およびアミノ誘導体 (XVIII) を、ペプチド合成における C 末活性化法〔例えば、ペプチド合成の基礎と実験 (丸善書店、泉屋ら、p 91) 参

照]により縮合し、中間体化合物(XVII)とした後、コハク酸誘導体(XVI)に変換する。次いで、O-保護ヒドロキサム酸誘導体(XV)とし、中間体化合物(XIV)そしてO-保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(XII)への変換を経て、脱保護することにより調製することができる。

5 なお、原料となるカルボン酸(VII)は前記の通りであり、アミノ誘導体(XVIII)は、例えば、後記のスキーム11で説明する方法により製造することができる。

以下、各工程ごとにその詳細を説明する。

工程25

10 工程25はカルボン酸(VII)とアミノ誘導体(XVIII)を反応させることにより、中間体化合物(XVII)を製造する工程であり、工程1と同様の方法にて行うことができる。

工程26

15 工程26は中間体化合物(XVII)をコハク酸誘導体(XVI)に変換する工程であり、工程3と同様の方法にて行うことができる。

工程27

工程27はコハク酸誘導体(XVI)をO-保護ヒドロキサム酸誘導体(XV)に変換する工程であり、工程4と同様の方法にて行うことができる。

工程28

20 工程28はO-保護ヒドロキサム酸誘導体(XV)を脱保護して中間体化合物(XIV)に変換する工程である。本工程において、R⁶がベンジル基である場合、接触還元により脱保護する方法が好適である。接触還元による方法の触媒としては、パラジウム炭素やパラジウム黒が好適である。溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒が好適である。本反応において、水素の圧力は通常1~10気圧であり、反応温度および反応時間は、0~100°Cにて5分間~24時間が好適である。

工程29

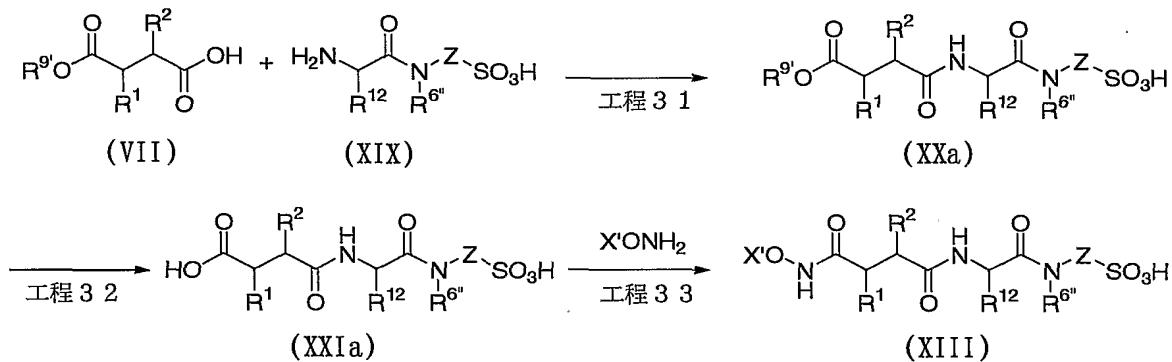
工程 2 9 は中間体化合物 (XIV) をアミノアルカンスルホン酸誘導体 : $R^6'' - NH - Z - SO_3H$ (R^6'' および Z は前記と同義) と反応させ、 O -保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (XIIX) を製造する工程である。この工程は、工程 1 と同様の方法により行うことができる。

5 工程 3 0

工程 3 0 は O -保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (XIIX) からヒドロキサム酸系スルホン誘導体 (II) に変換する工程である。 O -保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (XIIX) の保護基は工程 4 と同様に通常の水酸基の脱保護条件により当該保護基を除去することができる。

10 O -保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体 (XIIX) は以下のスキーム 8 に示す方法で製造することもできる。

スキーム 8



15 [式中、 R^1 、 R^2 、 R^{12} 、 $R^{6''}$ 、 R^9 、 X' および Z は前記と同義である。]

工程 3 1

工程 3 1 は、カルボン酸 (VI) とアミノ誘導体 (XIX) を反応させることにより中間体化合物 (XXa) を製造する工程である。この工程は工程 1 と同

20 様の方法で行うことができる。

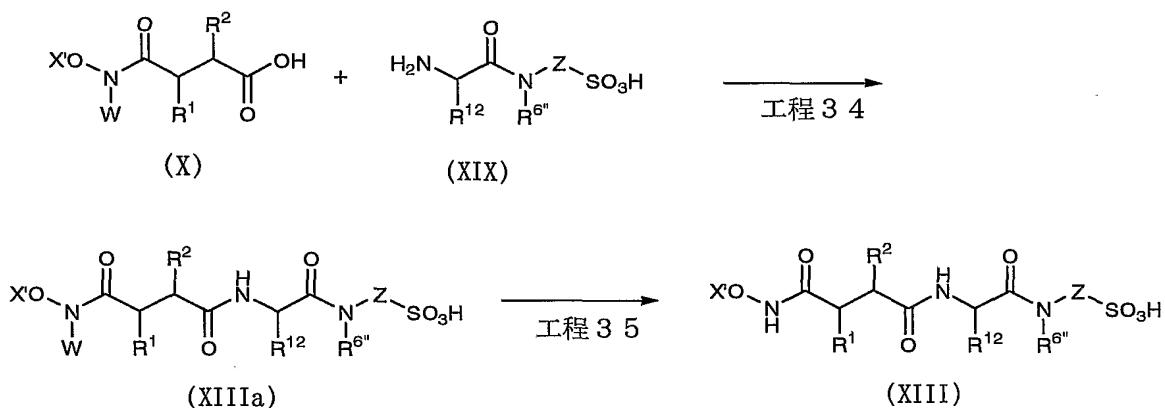
工程 3 2

工程 3 2 は中間体化合物 (XXa) からコハク酸誘導体 (XXIa) に変換する工程である。この工程は工程 3 と同様の方法で行うことができる。

工程3 3

工程3 3はコハク酸誘導体(XXI a)からO-保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(XIII I I)に変換する工程である。この工程は工程4と同様の方法で行うことができる。

5 O-保護ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(XIII I I)は以下のスキーム9に示す方法、即ち、ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(I)におけるスキーム3と同様の方法にて製造することもできる。

スキーム9

10

[式中、WはX' と同義であり、同一または異なっていてもよく、R¹、R²、R^{1~2}、R^{6~''}、X' およびZは前記と同義である。]

工程3 4

15 工程3 4は、カルボン酸(X)とアミノ誘導体(XIX)を反応させることによりスルホン酸誘導体(XIII I I a)を製造する工程である。この工程は工程1と同様の方法で行うことができる。

工程3 5

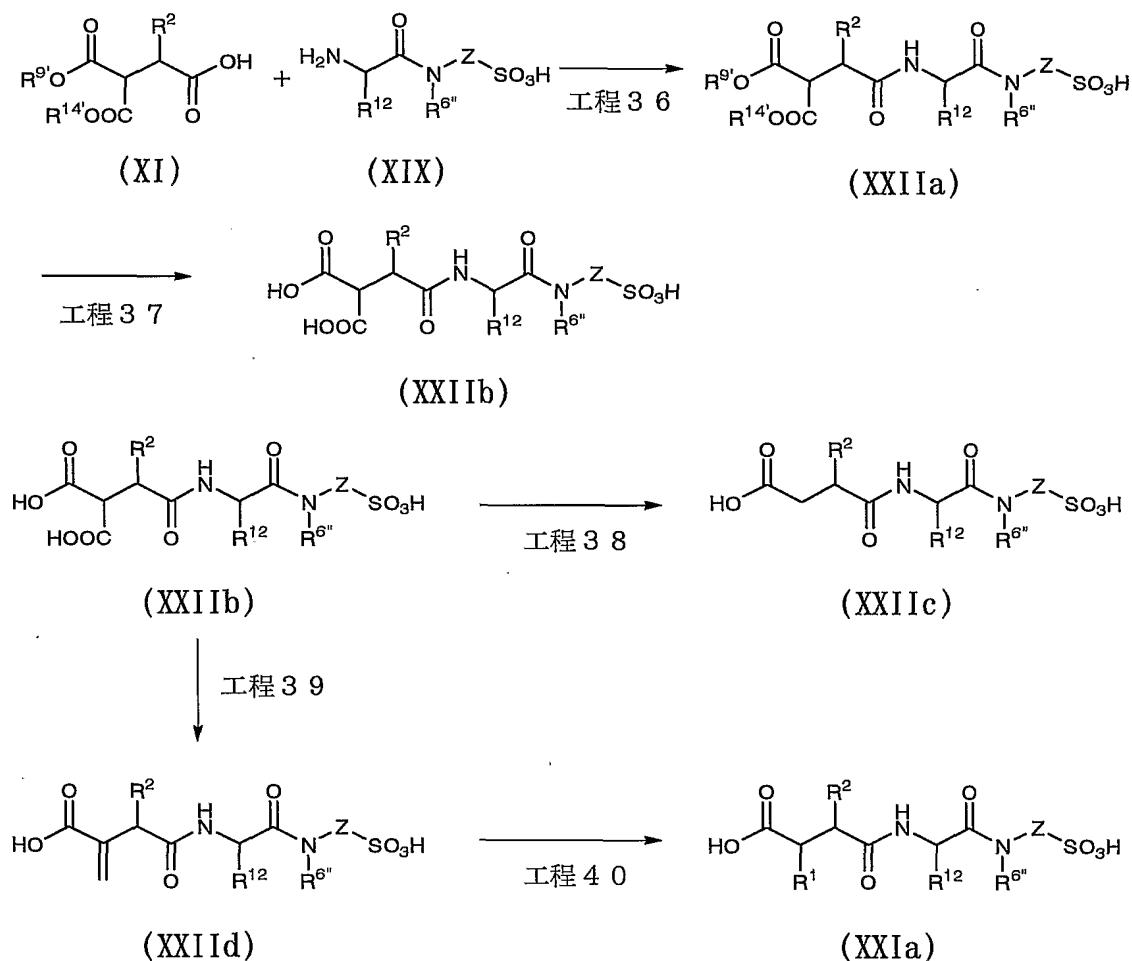
20 工程3 5はスルホン酸誘導体(XIII I I a)をヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体(XIII I I)に変換する工程である。この工程は工程7と同様の方法で行うことができる。

カルボン酸(X)は前記スキーム6に従って製造することができ、アミノ誘導体(XVII I I)および(XIX)は、例えば、後記のスキーム11で説明する

方法により製造することができる。

所望する置換基R¹の導入は、当該置換基を有するカルボン酸（VII）を用いれば、前記スキーム7およびスキーム8に示した方法にて、特段の工程を経ることなしに行うことができる。また、その他にも例えば、カルボン酸（XI）およびアミノ誘導体（XIX）を用いて、ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体（I）におけるスキーム4と同様の方法にて製造することもできる。

スキーム10



10 [式中、R¹はヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールアルキルチオアルキル、R^{1~4'}はR^{1~4}と同義（但し、水素は除く）、R²、R^{1~2}、R^{6~''}、R^{9~'}およびZは前記と同義である。]

工程3.6

工程3.6は、カルボン酸(XI)とアミノ誘導体(XIX)を反応させることにより中間化合物(XXIIa)を得る工程である。この工程は工程1と同様の方法で行うことができる。なお、原料となるカルボン酸(XI)は、文献(特開平7-157470号公報等)記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

工程3.7

工程3.7は、中間体化合物(XXIIa)における置換基R⁹、およびR¹、R⁴を除去し、コハク酸誘導体(XXIIb)を得る工程である。この工程は工程1.1と同様の方法で行うことができる。

工程3.8

工程3.8は工程3.7で得られたコハク酸誘導体(XXIIb)を脱炭酸することによりコハク酸誘導体(XXIIc)へ変換する工程である。この工程は工程1.2と同様の方法で行うことができる。

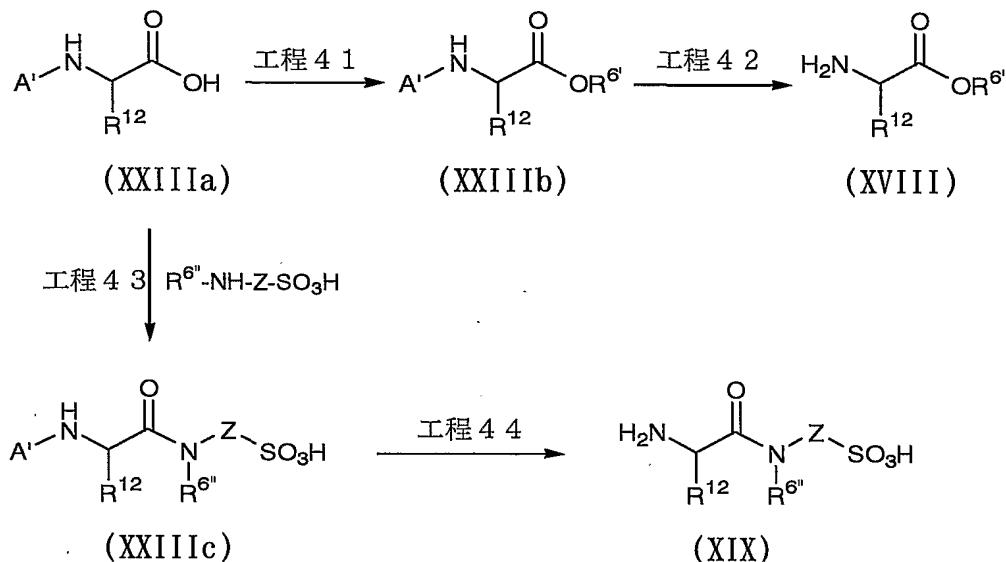
工程3.9

工程3.9は、工程3.7で得られたコハク酸誘導体(XXIIb)を二級アミンの存在下にてホルムアルデヒドと反応させ、コハク酸誘導体(XXIId)に変換する工程である。この工程は工程1.3と同様の方法で行うことができる。

工程4.0

工程4.0は工程3.9で得られたコハク酸誘導体(XXIId)に、求核剤としてアリールチオール、ヘテロアリールチオール、アルキルチオール、ヘテロアリールアルキルチオールまたはアリールアルキルチオールを反応させることにより、置換基R¹がアリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキルまたはアリールアルキルチオアルキルであるコハク酸誘導体(XXIa)を得る工程である。この工程は工程1.4と同様の方法で行うことができる。

スキーム7～10における出発化合物であるアミノ誘導体(XVIII)および(XIX)は以下のスキーム1.1に示す方法により製造することができる。

スキーム 11

[式中、 A' は *t e r t*-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の
5 アミノ保護基を示し、 $\text{R}^{1\sim 2}$ 、 $\text{R}^{6\prime}$ 、 $\text{R}^{6\prime\prime}$ および Z は前記と同義である。]

工程 4 1

工程 4 1 は、化合物 (XXIIIf) とベンジルアルコールなどのアルコール誘導体を反応させることにより化合物 (XXIIIfb) を製造する工程である。この工程は工程 1 と同様の方法で行うことができる。

10 工程 4 2

工程 4 2 は、化合物 (XXIIIfb) のアミノ基の保護基を脱保護して、アミノ誘導体 (XVIII) を製造する工程であり、工程 1 6 と同様の方法で行うことができる。

工程 4 3

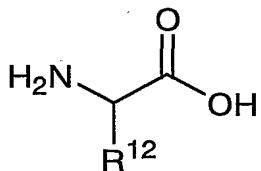
15 工程 4 3 は、化合物 (XXIIIf) とアミノアルカンスルホン酸誘導体 : $\text{R}^{6\prime\prime}-\text{NH}-\text{Z}-\text{SO}_3\text{H}$ ($\text{R}^{6\prime\prime}$ および Z は前記と同義) を反応させることにより化合物 (XXIIIfc) を製造する工程である。この工程は工程 2 9 と同様の方法で行うことができる。

工程 4 4

工程44は、化合物(XXIIIc)のアミノ基の保護基を脱保護して、アミノ誘導体(XIX)を製造する工程であり、工程16と同様の方法で行うことができる。

スキーム10における出発化合物である化合物(XXIIIA)は次の方法で
5 製造することができる。

化合物(XXIIIA)は、式



で示されるアミノ酸のアミノ基をtert-ブトキシカルボニル基やベンジルオキシカルボニル基等のアミノ保護基によって保護する〔例えば、ペプチド合成の基礎と実験(丸善書店、泉屋ら、p16)参照〕ことにより調製することができる。
10

なお、R³をはじめとして、各種置換基間の変換等は特定の工程においてのみ可能というわけではなく、化学構造式中に存在する他の官能基に影響を与えない
15 条件下にある限り、いずれの工程においても可能である。

このようにして合成される本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の薬理学上許容されうる塩、溶媒和物も、公知の方法により製造できる。さらに、当該ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体の各種異性体等も、公知の方法により製造できる。
20

本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩は、哺乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ネコ等)に対して、優れたLPS抑制作用を有し、かつ低毒性である。

したがって、本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩は、LPS抑制剤として有用であり、例えば、敗血症、MOF、
25

慢性関節リウマチ、クローン病、悪液質、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬、その他の自己免疫疾患、炎症性疾患等の疾患の予防・治療に有用である。

本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩を医薬品として用いる場合、薬理学上許容されうる担体等を用い、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、点眼・点鼻液、クリーム、エアロゾル等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。とりわけ、当該ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩は水溶性において優れているので、注射剤、点眼・点鼻液、点滴用剤等の水溶性医薬組成物を調製するのに好ましい。

上記製剤中には当該ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩を有効量配合する。

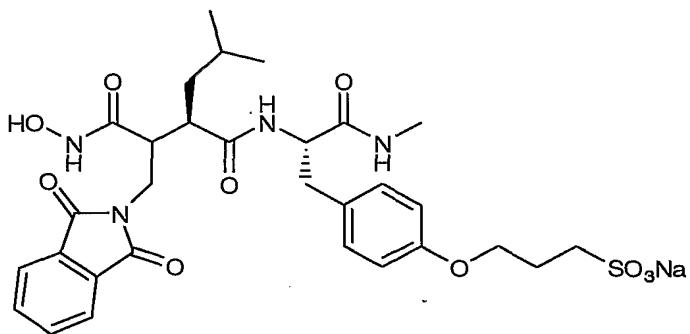
当該ヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、
0.01～1,000mg/kg体重/日、好ましくは0.05～250mg/kg体重/日を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、¹H-NMRは270MHzまたは300MHzで測定した。¹H-NMRのケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシランを用い、相対的なデルタ(δ)値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)、dd(ダブルレット オブ ダブルレット)、br s(ブロードシングレット)等と表した。

実施例1

5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



(1) 1, 2-ジベンジル 1-tert-ブチル 4-メチル-1, 1, 2
- (R) -ペントントリカルボキシレート

5 (D) -ロイシンを出発原料とし、特開平4-352757記載の方法と同様にして合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 10H), 5.25-4.93 (m, 4H), 3.68 and 3.65 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.25-3.08 (m, 1H), 1.68-1.38 (m, 2H), 1.34 and 1.33 (s, 9H), 1.35-1.05 (m, 1H), 0.90, 0.84, 0.83 and 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 10 6H).

(2) 4-tert-ブトキシ-2 (R) -イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルコハク酸

実施例1の(1)の表題化合物およびN-ブロモメチルフタルイミドを用い、特開平4-352757記載の方法と同様にして、粗生成物を得た。精製は以下の方法にて行った。粗生成物 (607 g, 約1.32 mol) をジイソプロピルエーテル (6 L) に溶解し、氷冷下シクロヘキシリアミン (151 mL, 1.32 mol) を加え、1.5時間攪拌した。析出物をろ取、洗浄 (ジイソプロピルエーテル) 、風乾後、得られた固体を酢酸エチル (0.4 L) に懸濁し、2 N硫酸水溶液 (1.32 L) 、水 (2 L × 2) 、飽和食塩水 (2 L) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム乾燥、活性炭処理 (25 g / 70 °C / 30分) 後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより油状物として68%deの表題化合物 (467.6 g, 91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90-7.65 (m, 4H), 4.13 (dd, J = 14.0, 9.1 Hz, 1H),

3.77 (dd, $J = 14.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

(3) $N^{\alpha}-$ (tert-ブトキシカルボニル) -L-チロシン N -メチルアミド

N - (tert-ブトキシカルボニル) -L-チロシン (300 g, 1.07 mol) を DMF (2 L) に溶かした溶液に、氷冷下 (内温 10°C) 、メチルアミン塩酸塩 (86.4 g, 1.28 mol) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (以下 HOBt · H₂O と略) (163 g, 1.07 mol) 、 N -メチルモルホリン (258 mL, 2.35 mol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (以下 WSCI · HCl と略) (245 g, 1.28 mol) を順次加えた。反応混合物は室温まで徐々に昇温させながら 70 時間攪拌した。反応液を氷水 (10 L) 中に注ぎ、析出物をろ取り、水およびエーテルで洗浄した。得られた析出物を酢酸エチル (7 L) から再結晶することにより、白色結晶として表題化合物 (265 g, 84%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.08-3.85 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H).

(4) L-チロシン N -メチルアミド塩酸塩

実施例 1 の (3) の表題化合物 (160 g, 0.54 mol) をクロロホルム (800 mL) - メタノール (400 mL) からなる混合溶媒に溶かし、氷冷下 (内温 7°C) 、アニソール (295 mL, 2.72 mol) および 4 N 塩酸-ジオキサン溶液 (800 mL) を加え、同温で 2 時間、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル (2 L) を加え、析出物をろ取り、ジイソプロピルエーテル洗浄後、乾燥することにより、白色固体として表題化合物 (125 g, 定量的) を得た。

$[\alpha]_D^{24} = +75.2$ ($c = 1.0, H_2O$).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.80-9.05 (br, 1H), 8.41 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40-8.00 (br, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90-3.75 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

5 (5) t e r t -ブチル 3 (R) - [2 - (4 -ヒドロキシフェニル) - 1 (S) - (メチルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 5 -メチル - 2 (R または S) - フタルイミドメチルヘキサノアート

実施例 1 の (2) の表題化合物 (200 g, 0.51 mol) および実施例 1 の (4) の表題化合物 (118 g, 0.51 mol) を DMF (1 L) に溶かした溶液に、氷冷下 (内温 10 °C) 、 HOBt · H₂O (78.6 g, 0.51 mol) 、 N - メチルモルホリン (113 mL, 1.03 mol) および WSC I · HCl (118 g, 0.62 mol) を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら 16 時間攪拌した。反応溶液を氷水 (5 L) 中に注ぎ、析出物をろ取した。得られた析出物を酢酸エチル (3 L) に溶解させ、0.5 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水 (各 1 L) で順次洗浄を行い、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (1.9 L) - ジイソプロピルエーテル (1 L) から再結晶することにより、白色結晶として表題化合物 (201 g, 69%) を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95-7.70 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 13.7, 11.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.59 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.27 (dd, J = 13.7, 5.1 Hz, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

25 (6) t e r t -ブチル 5 -メチル - 3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル - 2 - [4 - (3 -スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} - 2 (R または S) - フタルイミドメチルヘキサノアート セシウム塩

実施例 1 の (5) の表題化合物 (91.2 g, 161 mmol) を DMF (500 mL) に溶かした溶液に、室温下、1, 3 - プロパンスルトン (21.7

g, 177 mmol) および炭酸セシウム (57.8 g, 177 mmol) を加え、45時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル (2 L) を加え、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより、白色固体として表題化合物 (159 g, 定量的) を得た。

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00-7.80 (m, 5H), 7.17
 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.70-
 3.10 (m, 3H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.75-2.35 (m, 3H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz,
 3H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.98 (dd, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 1.60-
 1.42 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.85
 10 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

(7) 5-メチル-3-(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサン酸

実施例1の(6)の表題化合物 (159 g, 161 mmol) を塩化メチレン (500 mL) に懸濁させ、氷冷下 (内温5°C) 、トリフルオロ酢酸 (500 mL) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル (2 L) を加え、析出物をろ取した。得られた析出物を1.2N塩酸 (3.5 L) から再結晶することにより、白色結晶として表題化合物 (77.7 g, 76%) を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 5H), 7.17
 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75-4.57 (m, 1H), 3.55-
 3.35 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 13.5, 11.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 13.6, 3.9
 Hz, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.62 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55-2.42 (m, 2H),
 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 13.5, 3.7 Hz, 1H), 1.60-1.20 (m,
 25 4H), 0.95-0.75 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz,
 3H).

(8) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3-(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサマート ナト

リウム塩

実施例1の(7)の表題化合物(13.80g, 21.8mmol)をDMF(50mL)に溶かした溶液に、氷冷下(内温10°C)、N-メチルモルホリン(4.8mL, 43.7mmol)、O-2-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(3.07g, 26.2mmol)、HOBT·H₂O(3.35g, 21.8mmol)およびWSCl·HCl(5.03g, 26.2mmol)を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら18時間攪拌した。反応溶液をリン酸二水素ナトリウム二水和物(17.00g, 109mmol)水溶液(500mL)中に注ぎ、食塩で飽和した後、THF-メタノール(10/1)からなる混合溶媒で抽出(500mL×3)し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル(1L)を加え、析出物をろ取、乾燥することにより、白色固体として表題化合物(30.20g, 定量的)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.89 and 10.85 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.88-7.75 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.52 and 4.37 (br s, 1H), 3.75-3.00 (m, 5H), 2.93 (dd, J = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.58-2.23 (m, 2H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 10H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

(9) 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例1の(8)の表題化合物(30.20g, 21.8mmol)を水(50mL)-メタノール(50mL)-THF(50mL)からなる混合溶媒に懸濁させ、室温下、2.4N塩酸(50mL)を加え3時間攪拌した。反応溶液からメタノールおよびTHFを減圧下留去し、析出物をろ取、イソプロピルアルコールおよびジイソプロピルエーテル洗浄した。得られた析出物を水(600mL)に懸濁させ、炭酸水素ナトリウム(1.84g, 21.8mmol)で中和した。得られた水溶液を合成吸着剤カラム(ダイヤイオンHP-20:水、5

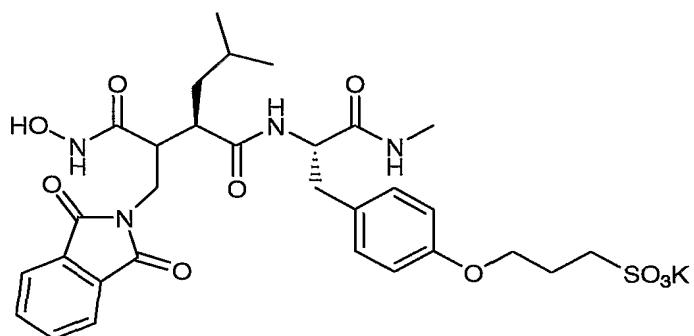
0 %メタノール水溶液)で精製し、50 %メタノール水溶液で溶出したフラクションを集め、析出物が現われるまで減圧下濃縮した。残渣を水-イソプロピルアルコールから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物(4.01 g, 27 %)を得た。

5 [α]_D²⁰ = -50.3 (c = 1.0, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.28 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90-7.70 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.70-4.52 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 3H), 2.91 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.50-2.25 (m, 2H), 10 2.16 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.50-1.20 (m, 4H), 0.90-0.65 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

実施例2

5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸カリウム塩



(1) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサマートカリウム塩

実施例1の(7)の表題化合物(5.00 g, 7.20 mmol)をDMF

(50mL)に溶かした溶液に、氷冷下(内温10°C)、N-メチルモルホリン(1.58mL, 14.39mmol)、O-2-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(1.26g, 10.80mmol)、HOBT・H₂O(1.10g, 7.20mmol)およびジイソプロピルカルボジイミド(以下DIPC Iと略)(1.36g, 10.80mmol)を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら21時間攪拌した。反応溶液に酢酸カリウム(0.71g, 7.20mmol)を酢酸(10mL)に溶かした溶液を加え、1時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取した。得られた析出物を、洗浄(ジイソプロピルエーテル)、乾燥することにより白色固体として表題化合物(5.82g, 定量的)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.87 and 10.83(br s, 1H), 8.30(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90-7.70(m, 5H), 7.18(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.70-4.55(m, 1H), 4.53 and 4.38(br s, 1H), 3.75-3.12(m, 4H), 3.12-2.55(m, 3H), 2.62(d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55-2.22(m, 2H), 2.18(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00-1.85(m, 1H), 1.60-1.15(m, 10H), 0.90-0.70(m, 1H), 0.82(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75(d, J = 6.6 Hz, 3H).

(2) 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸カリウム塩

実施例2の(1)の表題化合物(5.82g, 約7.20mmol)をメタノール(100mL)に溶かした溶液に、5%塩化水素メタノール(50mL)を加え、30°Cで、1.5時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル(450mL)を加え、析出物をろ取、ジイソプロピルエーテル洗浄した。得られた析出物を水-イソプロピルアルコールから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物(2.85g, 58%)を得た。

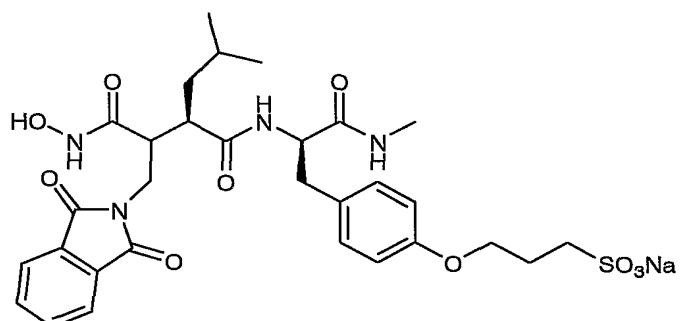
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.27(br s, 1H), 8.55(br s, 1H), 8.27(d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90-7.70(m, 5H), 7.17(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.53(d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.68-4.52(m, 1H), 3.50-3.20(m, 3H), 2.91(dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 2.75-2.60(m, 1H), 2.61(d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55-2.25(m, 2H),

2.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.94 (dd, $J = 13.5, 3.6$ Hz, 1H), 1.50–1.20 (m, 4H), 0.90–0.70 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

実施例3

5 5–メチル–3 (R) – {1 (R) –メチルカルバモイル–2–[4–(3–スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル} –2 (RまたはS) –フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]



10

(1) N^{α} – (tert–ブトキシカルボニル) –D–チロシンN–メチルアミド

N –(tert–ブトキシカルボニル) –D–チロシンを用い、実施例1の(3)と同様の方法により合成した。

15 (2) D–チロシンN–メチルアミド塩酸塩

実施例3の(1)の表題化合物を用い、実施例1の(4)と同様の方法により合成した。

$[\alpha]_D^{22} = -73.1$ ($c = 1.0$, H₂O)

(3) 5–メチル–3 (R) – {1 (R) –メチルカルバモイル–2–[4–(3–スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル} –2 (RまたはS) –フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

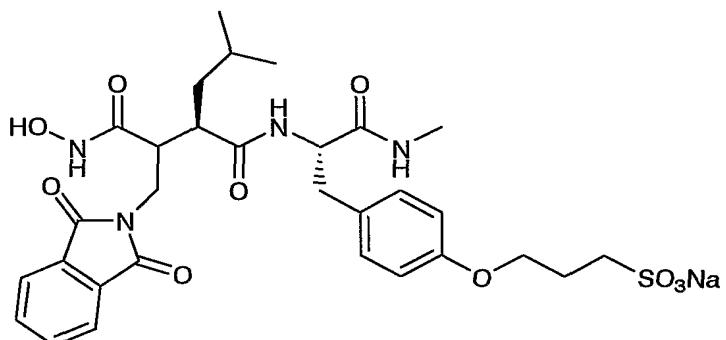
実施例1の(2)の表題化合物および実施例3の(2)の表題化合物を用い、実施例1の(5)～(9)と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49–4.42 (m, 1H), 3.98 (dt, J = 13.0, 5.9 Hz, 2H), 4.02–3.94 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 14.2, 4.2 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.00 (dt, J = 14.9, 6.5 Hz, 2H), 1.40 (app t, J = 10.4 Hz, 1H), 0.85–0.68 (m, 2H), 0.63 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 5.6 Hz, 3H).

実施例4

5 –メチル –3 (R) – { 1 (S) –メチルカルバモイル –2 –[4 – (3 –ス
10 ルホプロポキシ) フェニル]エチルカルバモイル} –2 (RまたはS) –フタル
イミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]



15 (1) 4 –tert –ブトキシ –2 (R) –イソブチル –3 (RまたはS) –フ
タルイミドメチルコハク酸

[実施例1の(2)の化合物のジアステレオマーの1種]

実施例1の(2)の表題化合物をカラムクロマトグラフィーで精製することに
より得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.89–7.82 (m, 2H), 7.75–7.68 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 15.4, 10.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 3.15–3.07 (m, 1H), 2.82–2.74 (m, 1H), 1.79–1.60 (m, 2H), 1.54–1.38 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.94 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.4 Hz, 3H).

(2) $N^{\alpha}-$ (tert-ブトキシカルボニル) - (O -3-スルホプロピル)-L-チロシン N -メチルアミド セシウム塩

実施例1の(3)の表題化合物(10.00g, 34.0mmol)および1,3-プロパンスルトン(4.56g, 37.4mmol)をDMF(100mL)に溶かした溶液に、室温下、炭酸セシウム(12.18g, 37.4mmol)を加え、そのまま15時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル(300mL)を加え、析出物をろ取、酢酸エチル洗浄、乾燥することにより、茶色固体として表題化合物(26.42g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7.90-7.75 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90-6.70 (m, 1H), 4.10-3.85 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 10.1 Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).

(3) O -3-スルホプロピル-L-チロシン N -メチルアミド

実施例4の(2)の表題化合物(26.42g, 約34.0mmol)を塩化メチレン(50mL)-アニソール(18.5mL, 169.9mmol)に懸濁させた溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(50mL)を加え、そのまま1時間、室温で1時間攪拌した。反応溶液にジイソプロピルエーテル(300mL)を加え、析出物をろ取、酢酸エチル洗浄、乾燥することにより、淡褐色固体として粗生成物(35.96g)を得た。これを水(35mL)-イソプロピルアルコール(150mL)から再結晶することにより、白色結晶として表題化合物(8.00g, 74%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +55.4$ (C = 1.0, H₂O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8.40-7.80 (br, 3H), 8.30 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H).

(4) tert-ブチル 5-メチル-3(R)-(1(S)-メチルカルバモ

イル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル} -2
(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサン酸ナトリウム塩

実施例4の(1)の表題化合物(1.54g, 3.95mmol)および実施例4の(3)の表題化合物(1.70g, 3.95mmol)をDMF(30mL)に溶かした溶液に、氷冷下(内温10°C)、HOBT·H₂O(0.61g, 3.95mmol)、N-メチルモルホリン(1.73mL, 15.7mmol)およびWSCl·HCl(0.91g, 4.74mmol)を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら8時間攪拌した。反応溶液を氷水中に注ぎ、リン酸二水素ナトリウム二水和物(1.85g, 11.85mmol)を加え、食塩で飽和した後、THF-メタノール(10/1)からなる混合溶媒で抽出(100mL×3)し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取、乾燥することにより、白色固体として表題化合物(1.62g, 58%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.13(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95-7.83(m, 4H), 7.70(d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.35-4.32(m, 1H), 3.96(t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82-3.64(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.89-2.73(m, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 1.95(dt, J = 14.7, 7.8 Hz, 2H), 1.57(m, 1H), 1.42-1.28(m, 1H), 1.13(s, 9H), 0.86(d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.81(d, J = 6.0 Hz, 3H).

(5) 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサン酸

実施例4の(4)の表題化合物(1.62g, 2.28mmol)を塩化メチレン(10mL)に懸濁させ、氷冷下(内温5°C)、トリフルオロ酢酸(10mL)を加えた後、室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応溶液にエーテルを加え、析出物をろ取することにより、白色固体として表題化合物(1.41g, 定量的)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.36(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92-7.83(m, 4H), 7.72(d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.08(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76(d, J = 8.8 Hz, 2H),

4.39 (dd, $J = 15.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.92-3.87 (m, 2H), 2.96-2.67 (m, 4H), 1.85 (dt, $J = 14.4, 6.9$ Hz, 2H), 1.55 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

(6) O -(2-ニトロベンジル)-5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサマートナトリウム塩

実施例4の(5)の表題化合物(1. 41 g, 2. 23 mmol)をDMF(20 mL)に溶かした溶液に、氷冷下(内温10°C)、*N*-メチルモルホリン(1. 0 mL, 9. 80 mmol)、*O*-2-ニトロベンジルヒドロキシリアルミン塩酸塩(0. 55 g, 2. 67 mmol)、HOBT·H₂O(0. 34 g, 2. 23 mmol)およびWSCl·HCl(0. 51 g, 2. 67 mmol)を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら48時間攪拌した。反応溶液を冰水に注ぎ、リン酸二水素ナトリウム二水和物(1. 04 g, 6. 69 mmol)を加え、食塩で飽和した後、THF-メタノール(10/1)からなる混合溶媒で抽出(100 mL × 3)し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取、乾燥することにより、白色固体として表題化合物(0. 35 g, 19%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 5H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 2H), 1.90 (dt, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.78 (app d, $J = 2.7$ Hz, 6H).

(7) 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸ナトリウム塩

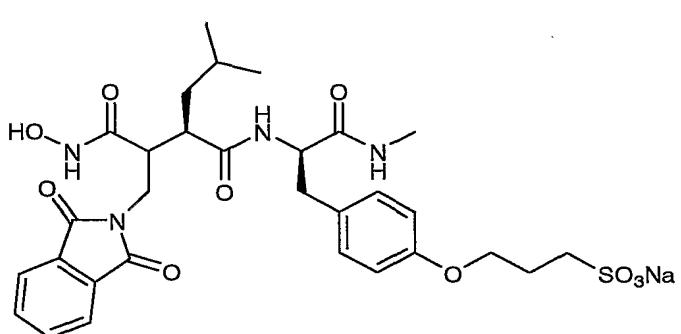
実施例4の(6)の表題化合物(350 mg, 0. 435 mmol)をTHF

－水（9／1）からなる混合溶媒に懸濁させ、氷冷下、高圧水銀灯にて1.5時間光照射を行った後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、エーテルを加えて析出させ、析出物を再結晶（ジイソプロピルアルコール－水）することにより、白色結晶として表題化合物（9.3mg, 32%）を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89–7.66 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.37–4.29 (m, 1H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 14.0, 10.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.84–2.73 (m, 2H), 2.56 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.54–2.42 (m, 2H), 1.90 (dt, J = 14.8, 7.1 Hz, 2H), 1.57 (app t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.23–1.20 (m, 2H), 0.76 (app d, J = 4.5 Hz, 6H).

実施例5

5-メチル-3-(R)-{1-(R)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2-(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩
15 [実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]



(1) N^α -(tert-butylsilylcarbonyl)-(O -3-スルホプロピル)
20 -D-チロシンN-メチルアミド

実施例3の(1)の表題化合物を用い、実施例4の(2)と同様の方法により合成した。

(2) O -3-スルホプロピル-D-チロシンN-メチルアミド

実施例5の(1)の表題化合物を用い、実施例4の(3)と同様の方法により合成した。

$$[\alpha]_D^{27} = -55.5 \text{ (C = 1.0, H}_2\text{O)}$$

(3) 5-メチル-3(R)-{1(R)-メチルカルバモイル-2-[4-
5 (3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)
-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

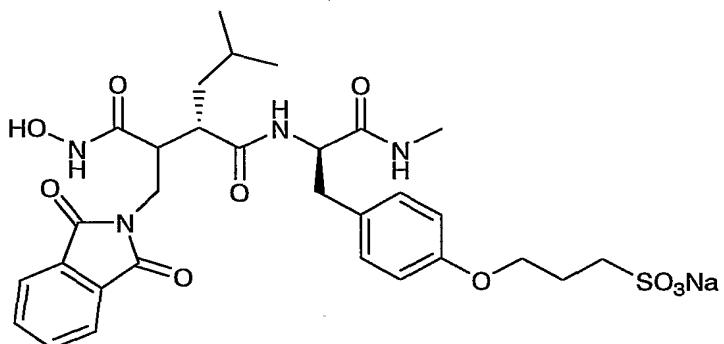
実施例4の(1)の表題化合物および実施例5の(2)の表題化合物を用い、
実施例4の(4)-(7)と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz,
10 1H), 7.88-7.82 (m, 4H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz,
2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz,
2H), 3.76 (dd, J = 13.7, 9.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 13.7, 4.4 Hz, 1H),
3.26-3.13 (m, 1H), 2.63 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.56-2.49 (m, 2H), 2.44-
2.32 (m, 1H), 1.96 (dt, J = 15.0, 6.4 Hz, 2H), 1.29-1.24 (m, 2H), 0.72
15 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.57-0.44 (m, 1H), 0.56 (d, J = 5.5 Hz, 3H).

実施例6

5-メチル-3(S)-{1(R)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-ス
ルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタル
イミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

20 [実施例1の化合物の光学異性体]



(1) 1, 2-ジベンジル 1-tert-ブチル 4-メチル-1, 1, 2-

(S) -ペントリカルボキシレート

(L) -ロイシンを出発原料に用い、実施例1の(1)と同様の方法により合成した。

5 (2) 4-tert-ブトキシ-2(S)-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルコハク酸

実施例6の(1)の表題化合物を用い、実施例1の(2)の方法と同様にして合成した。

10 (3) 5-メチル-3(S)-{1(R)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例6の(2)の表題化合物および実施例3の(2)の表題化合物を用い、実施例1の(5)-(9)と同様の方法により合成した。

$[\alpha]_D^{20} = +46.5$ ($c = 1.02$, MeOH)

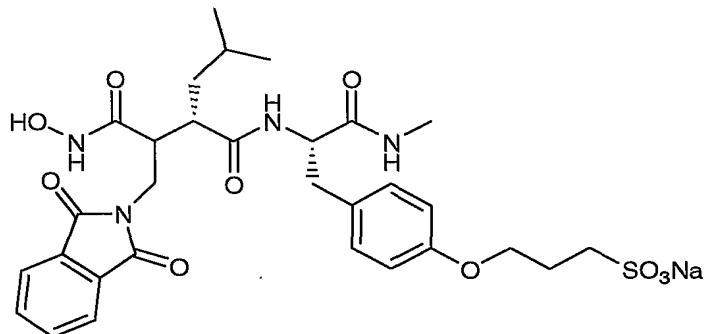
NMRデータは、実施例1の(9)の表題化合物のNMRデータに一致した。

15 実施例7

5-メチル-3(S)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]

20



実施例6の(2)の表題化合物および実施例1の(4)の表題化合物を用い、

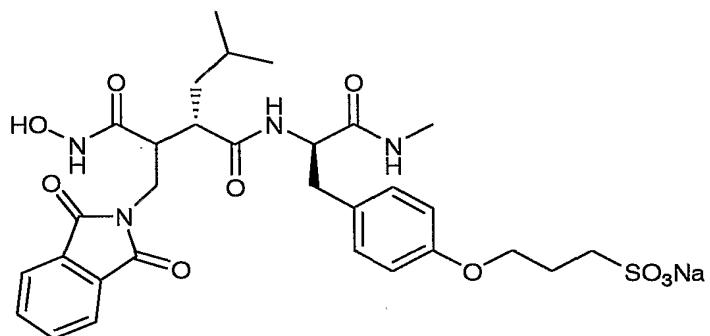
実施例1の(5)－(9)と同様の方法により合成した。

NMRデータは、実施例3の(3)の表題化合物のNMRデータに一致した。

実施例8

5-メチル-3(S)-{1(R)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]



(1) 4-tert-ブトキシ-2(S)-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルコハク酸

[実施例6の(2)の化合物のジアステレオマーの1種]

実施例6の(2)の表題化合物をカラムクロマトグラフィーで精製することにより得た。NMRデータは、実施例4の(1)の表題化合物のNMRデータに一致した。

(2) 5-メチル-3(S)-{1(R)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例8の(1)の表題化合物および実施例5の(2)の表題化合物を用い、実施例4の(4)－(7)と同様の方法により合成した。

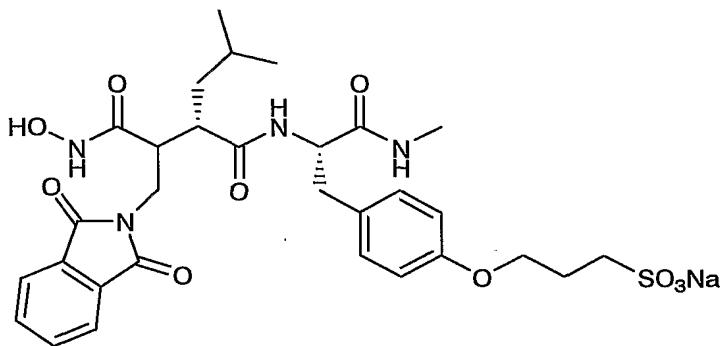
NMRデータは、実施例4の(7)の表題化合物のNMRデータに一致した。

実施例9

5-メチル-3-(S)-{1-(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例1の化合物のジアステレオマーの1種]

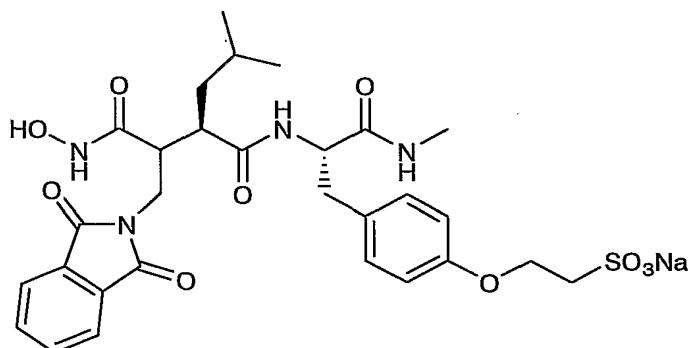
5



実施例8の(1)の表題化合物および実施例4の(3)の表題化合物を用い、実施例4の(4)-(7)と同様の方法により合成した。NMRデータは、実施例5の(3)の表題化合物のNMRデータに一致した。

10 実施例10

5-メチル-3-(R)-{1-(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



15

(1) $N^{\alpha}-$ (tert-ブトキシカルボニル)-(O -2-ベンジルオキシエチル)-L-チロシン N -メチルアミド

実施例1の(3)の表題化合物(5.00g, 16.99mmol)をTHF(150mL)に溶かした溶液に、氷冷下、エチレングリコールモノベンジルエーテル(7.76g, 50.96mmol)、トリフェニルホスフィン(13.37g, 50.96mmol)およびアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)(22.19g, 50.96mmol)を順次加え、同温で2時間、室温で68時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g, ヘキサン/酢酸エチル=5/1、2/1、1/1)で精製することにより、白色固体として表題化合物(7.86g)を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.90-5.50 (br, 1H), 5.20-4.85 (br, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

15 (2) N^α - (tert-ブロキシカルボニル) - (O -2-ヒドロキシエチル) - L-チロシン N -メチルアミド

実施例10の(1)の表題化合物(7.86g, 約11.55mmol)をエタノール(300mL)に溶かした溶液に、氷冷・窒素雰囲気下、パラジウム黒(0.80g)を加え、水素置換し、室温で6時間攪拌した。セライトろ過により反応溶液から触媒を除去した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル200g, クロロホルム/メタノール=50/1、20/1、10/1)で精製することにより、白色固体として表題化合物(2.48g, 実施例10の(1)からの2工程収率: 43%)を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.00-5.60 (br, 1H), 5.30-4.80 (br, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.06 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

(3) *N*^α- (tert-ブトキシカルボニル) - (*O*-2-プロモエチル) - L-チロシン*N*-メチルアミド

実施例 10 の (2) の表題化合物 (2. 48 g, 7. 33 mmol) を塩化メチレン (50 mL) に溶かした溶液に、室温下、トリフェニルホスフィン (2. 88 g, 10. 99 mmol) および四臭化炭素 (2. 92 g, 8. 79 mmol) を順次加え、同温で 15 分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、クロロホルム (100 mL) で抽出し、得られた有機層を水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, クロロホルム/メタノール = 50/1, 20/1) で精製することにより、白色固体として表題化合物 (4. 11 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.10-5.60 (br, 1H), 5.30-4.80 (br, 1H), 4.30-4.15 (m, 1H), 4.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.73 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H).

(4) *N*^α- (tert-ブトキシカルボニル) - (*O*-2-スルホエチル) - L-チロシン*N*-メチルアミド ナトリウム塩

実施例 10 の (3) の表題化合物 (4. 11 g, 約 6. 11 mmol) をエタノール (100 mL) - 水 (50 mL) からなる溶液に懸濁させ、80°Cで加熱溶解し、その溶液に亜硫酸ナトリウム (0. 85 g, 6. 72 mmol) を水 (50 mL) に溶かした溶液を加え、還流下 22 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、減圧下エタノールを留去し、酢酸エチル洗浄 (100 mL) した。得られた水層にブタノールを加え減圧下濃縮することにより、黄色固体として表題化合物 (1. 65 g, 実施例 10 の (3) からの 2 工程収率 : 56%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.90-7.75 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95-6.80 (m, 1H), 4.16 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.10-3.90 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.95-2.75 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.57 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H).

(5) *O*-2-スルホエチル-L-チロシン*N*-メチルアミド

実施例10の(4)の表題化合物(1.65g, 約4.10mmol)をトリフルオロ酢酸(20mL)に溶かした溶液を、室温で1時間攪拌した。反応溶液にトルエンを加え減圧下濃縮することにより、表題化合物(2.54g、定量的)を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8.40-8.25 (m, 1H), 8.35-7.90 (br, 3H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.00-3.70 (m, 1H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

(6) *tert*-ブチル 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノアート ナトリウム塩
10

実施例1の(2)の表題化合物(1.60g, 4.10mmol)および実施例10の(5)の表題化合物(2.54g, 約4.10mmol)をDMF(20mL)に溶かした溶液に、氷冷下、HOBT·H₂O(0.63g, 4.10mmol)、N-メチルモルホリン(1.80mL, 16.40mmol)およびWSCl·HCl(0.94g, 4.92mmol)を順次加え、そのまま室温まで徐々に昇温させながら24.5時間攪拌した。反応溶液をリン酸二水素ナトリウム二水和物(3.20g, 20.50mmol)を水(100mL)に溶かした溶液中に注ぎ、酢酸エチル(100mL)洗浄した。得られた水層を食塩で飽和し、THF-メタノール(10/1)からなる溶液で抽出(100mL×3)し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、不溶物をろ過により除去後、ろ液を減圧下濃縮することにより、黄色固体として表題化合物(2.61g, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.00-7.80 (m, 5H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.80-2.40 (m, 3H), 2.62 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.35-2.15 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

(7) 5-メチル-3-(R)-{1-(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2-(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサン酸

実施例10の(6)の表題化合物(2.61g, 3.75mmol)をトリフ
5 ルオロ酢酸(20mL)に懸濁させ、室温で4時間攪拌した。反応溶液にジエチ
ルエーテル(100mL)を加え、析出物をろ取することにより、白色固体とし
て表題化合物(2.20g, 95%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 13.00-11.60(br, 1H), 8.41(d, J = 8.7 Hz, 1H),
8.00-7.75(m, 5H), 7.18(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.56(d, J = 8.6 Hz, 2H),
10 4.75-4.60(m, 1H), 3.78-3.60(m, 2H), 3.22(dd, J = 13.6, 11.3 Hz, 1H),
2.94(dd, J = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 2.75-2.60(m, 1H), 2.62(d, J = 4.4 Hz,
3H), 2.60-2.42(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.02(dd, J = 13.6, 4.1 Hz,
1H), 1.60-1.40(m, 1H), 1.40-1.20(m, 1H), 0.90-0.70(m, 1H), 0.84(d, J
= 6.5 Hz, 3H), 0.76(d, J = 6.5 Hz, 3H).

15 (8) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3-(R)-{1-(S)-メチル
カルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイ
ル}-2-(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサマート ナト
リウム塩

実施例10の(7)の表題化合物(2.20g, 3.56mmol)をDMF
20 (50mL)に溶かした溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン(0.78m
L, 7.12mmol)、O-2-テトラヒドロピラニルヒドロキシリアミン
(0.50g, 4.27mmol)、HOBT·H₂O(0.55g, 3.56
mmol)およびWSCl·HCl(0.82g, 4.27mmol)を順次加
え、そのまま室温まで徐々に昇温させながら16時間攪拌した。反応溶液をリン
25 酸二水素ナトリウム二水和物(2.78g, 17.81mmol)を溶かした水
溶液(200mL)中に注ぎ、食塩で飽和した後、THF-メタノール(10/
1)からなる溶液で抽出(200mL×1, 100mL×3)し、抽出液にブ
タノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出物をろ
取、乾燥することにより、白色固体として表題化合物(4.50g, 定量的)を

得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.89 and 10.84 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 4H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.53 and 4.37 (br s, 1H), 5 3.75-3.25 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 1H), 3.12-2.88 and 2.75-2.60 (m, 3H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.60-2.10 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 8H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

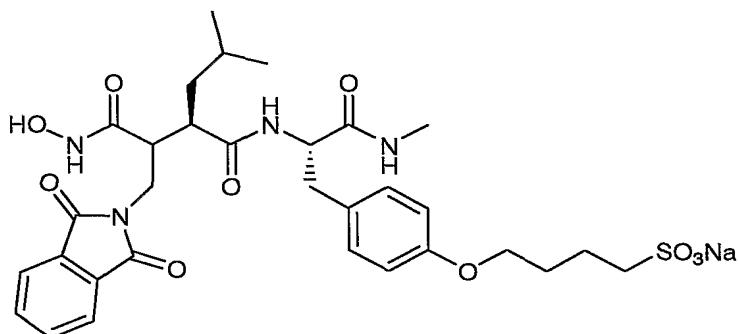
(9) 5-メチル-3-(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(2-スルホエトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例10の(8)の表題化合物(4.50g, 約3.56mmol)を水(20mL)-メタノール(40mL)-THF(40mL)からなる溶液に懸濁させ、室温下、1N塩酸(20mL)を加え15時間攪拌した。反応溶液から15 メタノールおよびTHFを減圧下留去し、残渣に水(300mL)および1N炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加えて中和した。得られた溶液を逆相カラムクロマトグラフィー(富士シリシア化学 Chromatorex OD S DM-1020T:70g, 水/メタノール=100/0, 10/1, 5/1)で精製後、溶出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣を水-イソプロパノールから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物(0.73g, 31%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.27 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 13.5, 11.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.50-2.28 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.84 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 1.50-1.20 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

実施例11

5-メチル-3-(R)-{1-(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(4-スルホブトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



5

(1) N^{α} -(tert-ブトキカルボニル)-(O -4-スルホブチル)-L-チロシン N -メチルアミド セシウム塩

実施例1の(3)の表題化合物および1, 4-ブタンスルトンを用い、実施例4の(2)と同様の方法により合成した。

10 (2) O -4-スルホブチル-L-チロシン N -メチルアミド

実施例11の(1)の表題化合物を用い、実施例4の(3)と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.40-8.25 (m, 1H), 8.40-7.90 (br, 3H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.10-3.70 (m, 3H), 3.05-2.78 (m, 2H), 2.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55-2.35 (m, 2H), 1.90-1.50 (m, 4H).

(3) 5-メチル-3-(R)-{1-(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(4-スルホブトキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

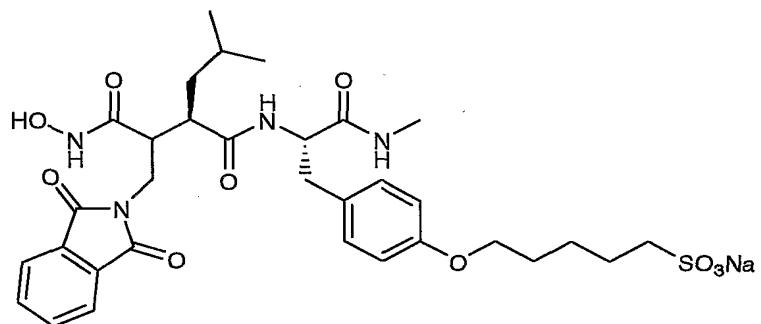
実施例1の(2)の表題化合物および実施例11の(2)の表題化合物を用い、実施例10の(6)～(9)と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.27 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.95-7.75 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.45-3.15 (m, 3H), 2.92 (dd, J = 13.4, 3.2

Hz, 1H), 2.72-2.55 (m, 1H), 2.62 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 1.50-1.20 (m, 4H), 1.10-0.85 (m, 2H), 0.85-0.70 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

5 実施例 1.2

5-メチル-3-(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(5-スルホペントキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



10

(1) N^{α} -(tert-ブトキシカルボニル)-(O -5-クロロペンチル)-L-チロシン N -メチルアミド

実施例 1 の (3) の表題化合物 (10.00 g, 34.0 mmol)、1-ブロモ-5-クロロペンタン (5.0 mL, 38.0 mmol)、 K_2CO_3

15 (2.36 g, 17.1 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を 70 °C で 22 時間攪拌した。放冷後、溶媒を減圧下留去して水を加えた。酢酸エチルにて抽出して飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$) にて精製することにより表題化合物 (7.56 g, 56%) を得た。

20 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.99-7.74 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.92 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.74-2.45 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 1.90-1.43 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 9H).

(2) $N^{\alpha}-$ (tert-ブトキシカルボニル)-(O -5-スルホベンチル)-L-チロシン N -メチルアミド ナトリウム塩

実施例12の(1)の表題化合物を用いて、実施例10の(4)と同様の方法により合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 7.95-7.75 (br, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.50-4.21 (br, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.70-2.45 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.79-1.36 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 8H).

(3) O -5-スルホベンチル-L-チロシン N -メチルアミド

10 実施例12の(2)の表題化合物を用いて、実施例10の(5)と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 8.35-8.24 (br, 1H), 8.22-8.01 (br, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90-3.74 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.07-2.79 (m, 1H), 15 2.62 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.80-1.39 (m, 7H).

(4) 5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(5-スルホペントキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

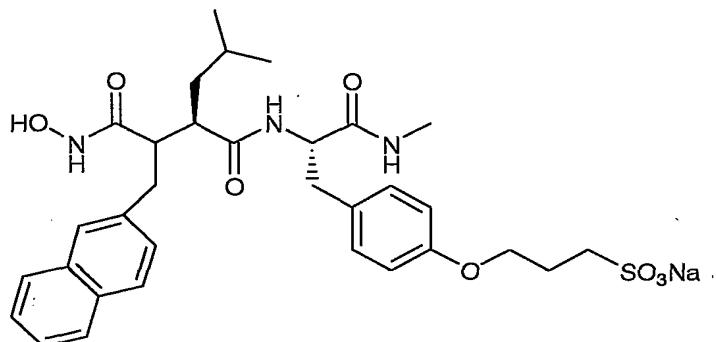
実施例1の(2)の表題化合物および実施例12の(3)の表題化合物を用いて、実施例10の(6)-(9)と同様の方法により合成した。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 10.27 (br, 1H), 8.56 (br, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88-7.80 (br, 5H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.40-3.18 (m, 4H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.70-2.51 (m, 4H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.48-1.20 (m, 4H), 1.08-0.82 (m, 5H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

実施例13

5-メチル-3(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-(2-

ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



(1) 4-tert-butyl-2-(R)-isobutyl-3-(RまたはS)-
5 (2-ナフチル) メチルコハク酸

実施例1の(1)の表題化合物および2-ナフチルプロミドを用い、実施例1の(2)と同様の方法により合成した。但し、精製はフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび再結晶(ヘキサン)により行った。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.73 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H),
10 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

(2) 5-メチル-3-(R)-{1(S)-メチルカルバモイル-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2-(RまたはS)-
15 - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

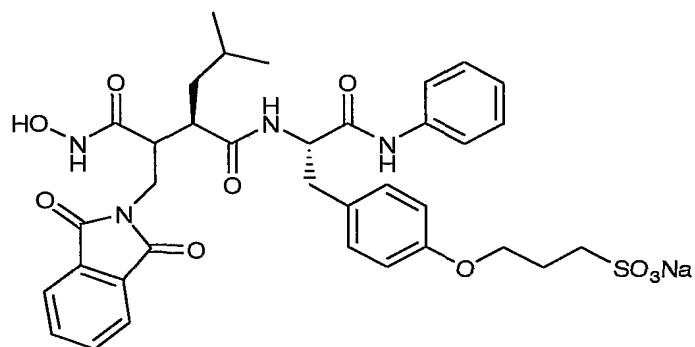
実施例13の(1)の表題化合物および実施例4の(3)の表題化合物を用い、実施例10の(6)～(9)と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.13 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90-7.65 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H),
20 4.70-4.55 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 3H), 2.90 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.6, 11.5 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.58-2.40

(m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.60-1.20 (m, 4H), 1.00-0.80 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

実施例 1 4

5 5-メチル-3-(R)-{1(S)-フェニルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



10 (1) N^{α} -(tert-ブトキシカルボニル)-(O -tert-ブチル)-L-チロシン N -フェニルアミド

N -(tert-ブトキシカルボニル)-(O -tert-ブチル)-L-チロシンおよびアニリンを用い、実施例1の(3)と同様の方法により合成した。

15 $^{1}\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.96 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.40-4.12 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 13.4, 4.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.4, 10.1 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

(2) L-チロシン N -フェニルアミド 塩酸塩

20 実施例1-4の(1)の表題化合物を用い、実施例1の(4)と同様の方法により合成した。

$^{1}\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.71 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.60-8.10 (br, 3H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, J =

7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30-4.05 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 1H).

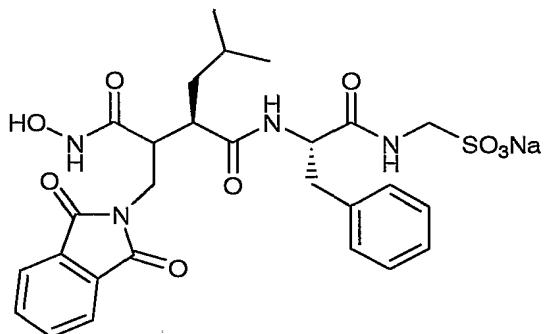
5 (3) 5-メチル-3 (R)-{1 (S)-フェニルカルバモイル-2-[4-(3-スルホプロポキシ)フェニル]エチルカルバモイル}-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例1の(2)の表題化合物および実施例14の(2)の表題化合物を用いて、実施例1の(5)-(9)と同様の方法により合成した。

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.27 (br s, 1H), 10.11 (br s, 1H), 8.80-8.30 (br, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 3H), 3.04 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 1.55-1.20 (m, 4H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例15

20 5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



(1) N-(tert-ブトキカルボニル)-L-フェニルアラニン ベンジ

ルエステル

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (30.0 g, 113 mmol) およびベンジルアルコール (14.0 mL, 136 mmol) を塩化メチレン (200 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、4-ジメチルアミノピリジン (1.38 g, 11.3 mmol) およびWSCl·HCl (26.0 g, 136 mmol) を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら63時間攪拌した。反応溶液から減圧下溶媒を留去した後、残渣に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。得られた抽出液を0.5 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水 (各200 mL) で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、減圧下濃縮した。得られた残渣をヘキサンから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物 (33.1 g, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.45-6.90 (m, 10H), 5.17 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.05-4.85 (m, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.20-2.85 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

(2) L-フェニルアラニン ベンジルエステル 塩酸塩

実施例15の(1)の表題化合物 (17.8 g, 50.1 mmol) をクロロホルム (60 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、4 N 塩酸ジエチオキサン溶液 (40 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテル (100 mL) を加え、析出物をろ取、ジエチルエーテル洗浄、乾燥することにより、白色固体として表題化合物 (13.7 g, 94%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.75 (br s, 3H), 7.45-7.15 (m, 10H), 5.16 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.0, 7.8 Hz, 1H).

(3) tert-ブチル [1(S)-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルエチルカルバモイル]-5-メチル-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノアート

実施例1の(2)の表題化合物 (10.0 g, 25.7 mmol) および実施例15の(2)の表題化合物 (7.49 g, 25.7 mmol) をDMF (50

mL) に溶かした溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (8. 5 mL, 77. 0 mmol)、HOBt · H₂O (3. 93 g, 25. 7 mmol) および WSCI · HCl (5. 91 g, 30. 8 mmol) を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら 14 時間攪拌した。反応溶液を氷水 (200 mL) 中に注ぎ、析出物をろ取した。得られた析出物を酢酸エチル (300 mL) に溶解させ、0. 5 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水 (各 100 mL) で順次洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物 (12. 3 g, 76%) を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.40-7.05 (m, 10H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J = 8.6, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.1, 8.6 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 9.7, 7.1, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 10.8, 9.8, 3.4 Hz, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.55-1.35 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

20 (4) 3 (R) - [1 (S) -ベンジルオキシカルボニル-2-フェニルエチルカルバモイル] -5-メチル-2 (R または S) -フタルイミドメチルヘキサン酸

実施例 15 の (3) の表題化合物 (12. 0 g, 19. 1 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (20 mL) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液から溶媒を留去した後、ジエチルエーテル-ヘキサンで析出させることにより、白色粉末として表題化合物 (10. 9 g, 定量的) を得た。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.35 (br s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 4H), 7.45-7.20 (m, 7H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.95-6.80 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.19 (dd, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 2.89 (dd, J =

13.7, 11.0 Hz, 1H), 2.65 (ddd, J = 10.8, 5.1, 5.1 Hz, 1H), 2.59-2.38 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

(5) 2-テトラヒドロピラニル 3(R)-[1(S)-ベンジルオキシカルボニル
5 -2-フェニルエチルカルバモイル]-5-メチル-2 (RまたはS)-フタル
イミドメチルヘキサノヒドロキサマート

実施例 15 の (4) の表題化合物 (10.90 g, 19.1 mmol) を DMF (50 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (2.1 mL, 19.1 mmol)、2-テトラヒドロピラニルヒドロキシリルアミン (2.69 g, 23.0 mmol)、HOBT · H₂O (2.93 g, 19.1 mmol)
10 およびWSCl · HCl (4.40 g, 23.0 mmol) を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら 14 時間攪拌した。反応溶液を氷水 (200 mL) 中に注ぎ、析出物をろ取した。得られた析出物を水およびジエチルエーテルで洗浄した後、乾燥することにより、白色固体として表題化合物 (11.97 g, 9.15 3%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.93 and 10.88 (br s, 1H), 8.70-8.55 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 4H), 7.40-7.20 (m, 7H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.90-6.75 (m, 1H), 5.13 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.53 and 4.37 (br s, 1H), 3.75-3.27 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 3.10-2.65 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 13.8, 11.1 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 2H), 2.24 (ddd, J = 13.9, 13.7, 4.1 Hz, 1H), 1.65-1.20 (m, 8H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

(6) 2-テトラヒドロピラニル 3(R)-[1(S)-カルボキシ-2-フェニル
エチルカルバモイル]-5-メチル-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘ
25 キサノヒドロキサマート

実施例 15 の (5) の表題化合物 (11.97 g, 17.9 mmol) をメタノール (100 mL) - DMF (150 mL) からなる混合溶媒に溶かし、氷冷下、10%パラジウム-炭素触媒 (1.20 g) を加え、水素置換した後、室温で 3.5 時間攪拌した。セライト濾過により、反応溶液から触媒を除去した後、

減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出物をろ取、水洗、乾燥することにより、白色固体として表題化合物（9. 17 g, 89%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13.50-11.50 (br, 1H), 10.93 and 10.88 (br s, 1H), 8.60-8.35 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 4H), 7.40-7.20 (m, 2H), 7.15-7.00
5 (m, 2H), 6.87-6.70 (m, 1H), 4.70-4.57 (m, 1H), 4.53 and 4.37 (br s, 1H),
3.75-3.20 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 13.7, 4.2 Hz, 1H), 3.10-2.65 (m, 1H),
2.81 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 2H), 2.21 (ddd, J =
13.9, 13.7, 4.1 Hz, 1H), 1.70-1.10 (m, 8H), 0.95-0.70 (m, 1H), 0.82 (d,
J = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

10 (7) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS) -
フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサマート ナトリウム塩

実施例15の(6)の表題化合物 (5. 79 g, 9. 99 mmol) をDMF (100 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、アミノメタンスルホン酸 (1. 33 g, 12. 0 mmol)、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-
1, 2, 3-ベンゾトリアジン (以下HOOBtと略) (1. 63 g, 9. 99 mmol)、N-メチルモルホリン (1. 1 mL, 9. 99 mmol) およびWSCI·HCl (2. 30 g, 12. 0 mmol) を順次加え、室温まで徐々に昇温させながら14時間攪拌した。反応溶液をリン酸二水素ナトリウム二水和物
15 (7. 79 g, 49. 9 mmol) を溶かした水溶液 (400 mL) 中に注ぎ、食塩で飽和させ、THF-メタノールからなる混合溶媒 (10/1) で抽出 (500 mL × 3) し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジイソプロピルエーテル (1 L) を加え、析出物をろ取、乾燥させることにより、白色固体として表題化合物 (37. 80 g, 定量的)を得た。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.90-10.75 (m, 1H), 8.40-8.25 (m, 1H), 8.12-
8.00 (m, 1H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H),
6.70-6.55 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 1H), 4.10-3.10 (m,
5H), 3.10-2.20 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.70-1.15 (m, 8H), 0.95-0.70
(m, 1H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

(8) 5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

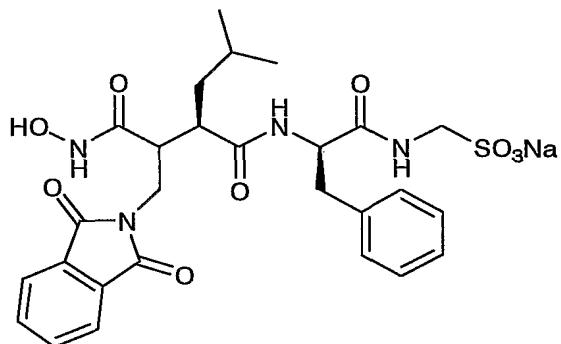
実施例15の(7)の表題化合物(37.80g, 約9.99mmol)を水(200mL)-メタノール(400mL)-THF(200mL)からなる混合溶媒に懸濁させ、室温下、1N塩酸(200mL)を加え同温で8時間攪拌した。反応溶液からメタノールおよびTHFを減圧下留去し、析出物をろ取、イソプロピルアルコールおよびジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた析出物を水(250mL)に懸濁させ、炭酸水素ナトリウム(0.84g, 9.99mol)で中和した。得られた水溶液を合成吸着剤カラム(ダイヤイオンHP-20:水、50%メタノール水溶液)で精製し、50%メタノール水溶液で溶出したフラクションを集め、析出物が現われるまで減圧下濃縮した。残渣を水-イソプロピルアルコールから再結晶することにより、白色結晶として表題化合物(1.37g, 22%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.27(br s, 1H), 8.56(br s, 1H), 8.29(d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10-7.95(m, 1H), 7.95-7.80(m, 4H), 7.40-7.30(m, 2H), 7.10-6.90(m, 2H), 6.70-6.55(m, 1H), 4.85-4.70(m, 1H), 4.01(dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 3.81(dd, J = 13.0, 5.3 Hz, 1H), 3.50-3.20(m, 1H), 3.12(dd, J = 13.7, 3.2 Hz, 1H), 2.80-2.60(m, 1H), 2.50-2.32(m, 2H), 1.97-1.80(m, 1H), 1.55-1.25(m, 2H), 0.90-0.70(m, 1H), 0.84(d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.75(d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例16

5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(R)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例15の化合物のジアステレオマーの1種]



(1) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3 (R)-[2-フェニル-1 (R)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-
5 -(フタルイミドメチル)ヘキサノヒドロキサマート ナトリウム塩

実施例15の(6)の表題化合物 (1. 00 g, 1. 73 mmol) をDMF (20 mL) に溶かした溶液に、氷冷下、アミノメタンスルホン酸 (0. 23 g, 2. 07 mmol)、N-メチルモルホリン (0. 42 mL, 3. 80 mmol)、HOBT · H₂O (0. 26 g, 1. 73 mmol) およびWSCl · HCl (0. 40 g, 2. 07 mmol) を順次加え、そのまま室温まで徐々に昇温させながら16時間攪拌した。反応溶液にリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1. 35 g, 8. 63 mmol) を水 (80 mL) に溶かした溶液を加え、食塩で飽和させ、THF抽出 (100 mL × 3) し、抽出液にブタノールを加え減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出物をろ取、乾燥することにより、白色粉末として28%deの表題化合物 (1. 27 g, 定量的)を得た。

(2) 5-メチル-3 (R)-[2-フェニル-1 (R)-(スルホメチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例16の(1)の28%deの表題化合物 (1. 27 g, 約1. 73 mmol) を水 (25 mL) -メタノール (60 mL) -THF (20 mL) からなる溶液に懸濁させ、室温下、1 N 塩酸 (10 mL) を加え同温で7時間攪拌した。反応溶液からメタノールおよびTHFを減圧下留去し、水 (20 mL) およ

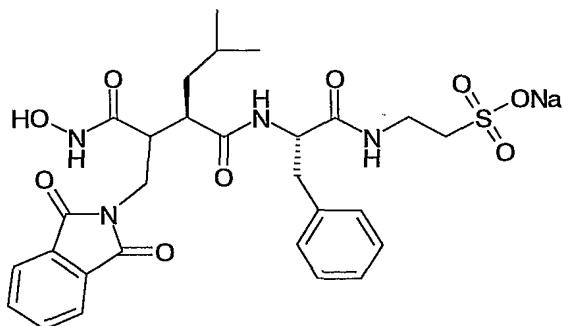
び炭酸水素ナトリウム（1.00 g, 11.90 mmol）を加え中和した。得られた溶液を逆相カラムクロマトグラフィー（富士シリシア化学 Chromatorex ODS DM-1020T: 50 g, 水／メタノール=100/0, 50/1, 20/1, 10/1, 5/1）で精製後、後半の溶出液を集め、
5 メタノールを減圧下留去し、凍結乾燥した。得られた凍結乾燥品をメタノール－ジエチルエーテルから析出させることにより、白色固体として表題化合物（0.24 g, 21%）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.39 (br s, 1H), 9.00–8.20 (br, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.7, 5.2 Hz, 1H), 7.90–7.75 (m, 4H), 7.31 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.75–4.60 (m, 1H), 4.08–3.98 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 12.9, 6.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 3.50–3.30 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 13.9, 3.0 Hz, 1H), 2.70–2.58 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 13.9, 11.8 Hz, 1H), 2.58–2.45 (m, 1H), 1.29 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 0.81–0.65 (m, 1H), 0.65–0.50 (m, 1H), 0.54 (d, J = 5.1 Hz, 6H).

実施例 17

5-メチル-3(R)-[2-フェニル-1(S)-(2-スルホエチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

20



実施例 15 の (6) の表題化合物およびタウリンを用い、実施例 15 の (7)

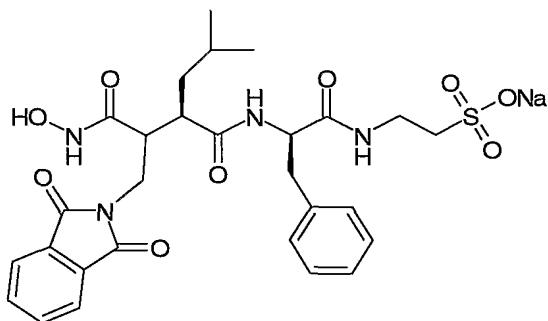
— (8) と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.31 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85-7.80 (br s, 5H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.77-6.70 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.52-3.25 (m, 5 H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.55-1.29 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

実施例 18

5-メチル-3-(R)-[2-フェニル-1-(R)-(2-スルホエチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例 17 の化合物のジアステレオマーの 1 種]



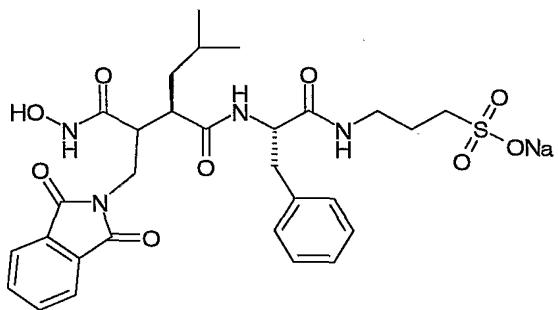
15 実施例 15 の (6) の表題化合物およびタウリンを用い、実施例 16 の (1) — (2) と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.41 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08-8.03 (1H, m), 7.83-7.80 (br s, 4H), 7.27-7.14 (m, 5H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.48-3.27 (m, 3H), 3.22-3.04 (m, 1H), 2.85-2.55 (m, 5H), 1.65-1.30 (m, 1H), 0.85-0.54 (m, 8H).

実施例 19

5-メチル-3-(R)-[2-フェニル-1-(S)-(3-スルホプロピルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキ

サノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



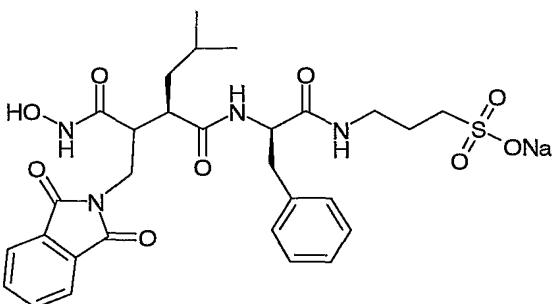
実施例 15 の (6) の表題化合物および 3-アミノプロパンスルホン酸を用
5 い、実施例 15 の (7) - (8) と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz,
1H), 7.85-7.80 (br s, 5H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.73-
6.65 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.25-2.95 (m, 3H),
2.84-2.70 (m, 1H), 2.58-2.33 (m, 4H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.80-1.64 (m,
10 2H), 1.55-1.35 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.76
(d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例 20

5-メチル-3-(R)-[2-フェニル-1-(R)-(3-スルホプロピルカル
15 バモイル)エチルカルバモイル]-2-(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキ
サノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例 19 の化合物のジアステレオマーの一種]

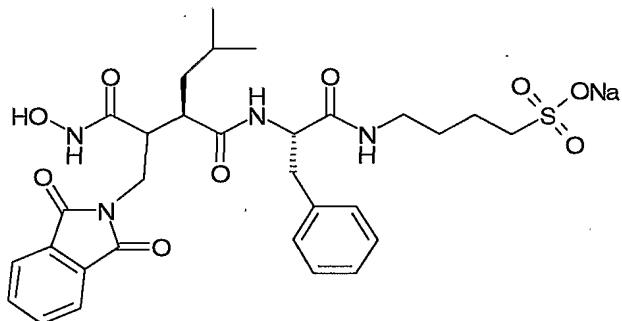


実施例 15 の (6) の表題化合物および 3-アミノプロパンスルホン酸を用い、実施例 16 の (1) - (2) と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86-7.73 (br s, 4H), 7.32-7.05 (m, 5H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.68-3.30 (m, 2H), 3.25-3.00 (m, 3H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.69-2.20 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.85-0.41 (m, 8H).

実施例 21

10 5-メチル-3-(R)-[2-フェニル-1(S)-(4-スルホブチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2(RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



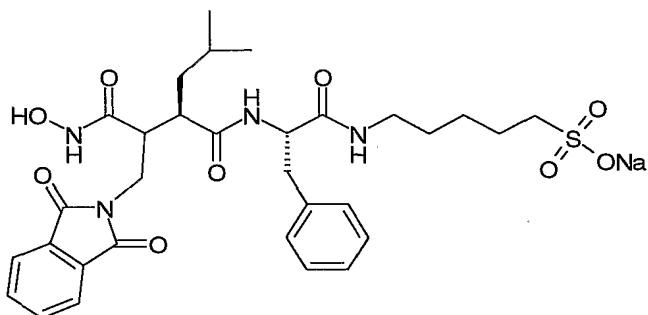
15 実施例 15 の (6) の表題化合物および 4-アミノブタンスルホン酸を用い、実施例 15 の (7) - (8) と同様の方法により合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84-7.80 (br s, 5H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.73-6.67 (s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.84-3.70 (s, 1H), 3.44-3.22 (m, 1H), 20 3.15-2.84 (m, 3H), 2.89-2.71 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 3H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

実施例2 2

5-メチル-3 (R)-[2-フェニル-1 (S)-(5-スルホベンチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

5



(1) 5-ブロモベンチルスルホン酸 ナトリウム塩

1, 5-ジブロモベンタン (23.2 g, 101 mmol)、エタノール (40 mL) および水 (40 mL) の溶液に加熱還流下にて亜硫酸ナトリウム (4.2 g, 33.6 mmol) の水 (15 mL) 溶液を2時間かけて滴下した。2時間加熱還流後、溶媒を減圧下で留去してn-ヘキサン／エタノールを加え、析出した結晶をn-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥することにより表題化合物 (3.81 g, 45%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 3.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90-1.01 (m, 6H).

(2) 5-アミノベンチルスルホン酸

実施例2 2の(1)表題化合物 (3.80 g, 15.0 mmol) にアンモニア水 (50 mL) を加えた。室温下で4日間攪拌後、エタノールに溶解して不溶物をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮し、減圧乾燥することにより表題化合物 (3.53 g, 定量的)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.90-7.55 (br, 2H), 2.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.71-1.05 (m, 6H).

(3) 5-メチル-3 (R)-[2-フェニル-1 (S)-(5-スルホベンチル

カルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

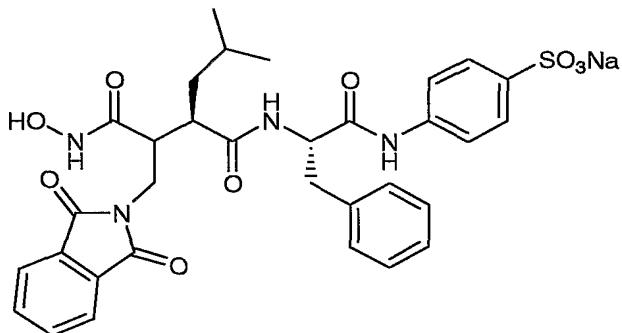
実施例15の(6)の表題化合物および実施例22の(2)の表題化合物を用い、実施例15の(7)～(8)と同様の方法により合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.85-7.81 (br s, 5H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.76-6.70 (s, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 3H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.58-2.31 (m, 3H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.67-1.17 (m, 8H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H),
10 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

実施例23

5-メチル-3 (R)-[2-フェニル-1 (S)-(4-スルホフェニルカルバモイル)エチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

15



実施例15の(6)の表題化合物およびスルファニル酸を用い、実施例15の(7)～(8)と同様の方法により合成した。

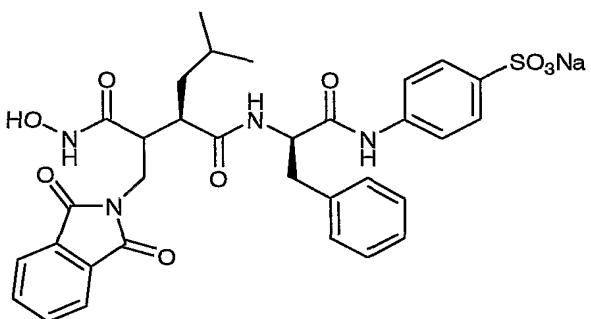
1 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.32 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H), 8.90-8.30
20 (br, 1H), 8.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00-7.80 (m, 4H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.6$, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 13.6$, 11.1 Hz, 1H), 2.62-2.37 (m, 2H), 2.19

(dd, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.60–1.20 (m, 2H), 0.95–0.80 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

実施例 2.4

5–メチル–3 (R) –[2–フェニル–1 (R) –(4–スルホフェニルカルバモイル)エチルカルバモイル]–2 (RまたはS) –フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

[実施例 2.3 の化合物のジアステレオマーの 1 種]

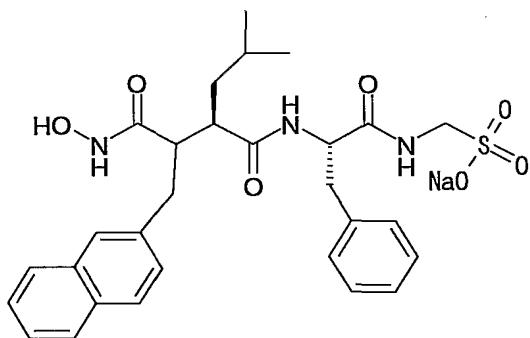


10 実施例 1.5 の (6) の表題化合物およびスルファニル酸を用い、実施例 1.6 の (1) ~ (2) と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.45 (br s, 1H), 10.16 (br s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90–7.70 (m, 4H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.85–4.65 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 13.3, 10.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.5, 11.3$ Hz, 1H), 2.80–2.40 (m, 2H), 1.50–1.30 (m, 1H), 0.95–0.65 (m, 2H), 0.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

実施例 2.5

5–メチル–2 (RまたはS) –(2–ナフチルメチル) –3 (R) –[2–フェニル–1 (S) –(スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル]ヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



(1) 2-テトラヒドロピラニル 5-メチル-3 (R)-[1 (S)-カルボキシ-2-フェニルエチルカルバモイル]-2 (RまたはS)-(2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサマート ナトリウム塩
5

実施例 13 の (1) の表題化合物および実施例 15 の (2) の表題化合物を用い、実施例 15 の (3) - (6) と同様の方法により合成した。

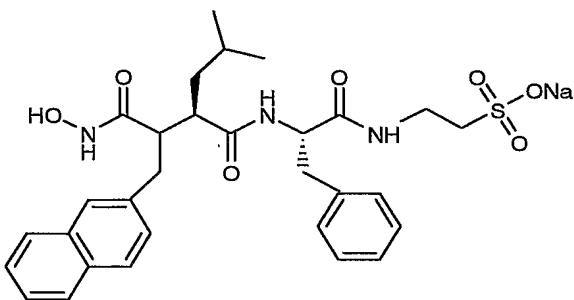
(2) 5-メチル-2 (RまたはS)-(2-ナフチルメチル)-3 (R)-[2-フェニル-1 (S)-(スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル]
10 ヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩

実施例 25 の (1) の表題化合物およびアミノメタンスルホン酸を用い、実施例 15 の (7) - (8) と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 13.00-9.70 (br, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
8.20-8.07 (br, 1H), 7.85-7.69 (m, 3H), 7.50-7.29 (m, 4H), 7.28-7.19 (m,
15 1H), 7.13-7.00 (s, 2H), 6.99-6.84 (m, 1H), 6.82-6.60 (m, 1H), 4.99-4.68
(m, 1H), 4.10-3.94 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.75-
2.69 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 3H), 2.29-2.14 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 1H),
1.50-1.24 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.75 (d,
J = 6.3 Hz, 3H).

20 実施例 26

5-メチル-2 (RまたはS)-(2-ナフチルメチル)-3 (R)-[2-フェニル-1 (S)-(2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル]
ヘキサノヒドロキサム酸 ナトリウム塩



実施例25の(1)の表題化合物およびタウリンを用いて、実施例15の(7)～(8)と同様の方法により合成した。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.69-8.43 (br s, 1H), 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94-7.69 (m, 4H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.18-7.03 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 1H), 3.50-2.78 (m, 3H), 3.18-2.92 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.39-2.10 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.50-1.28 (m, 2H),
10 0.90-0.70 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

実験例1：大腸菌培養上清中のLPSに対する薬剤の抑制効果

大腸菌E. coli NIHJ JC-2株をHeart infusion broth (HIB) 5 mL含む試験管に一白金耳接種し、約24時間培養した。培養した菌液を遠心分離 (3000 rpm, 15 min, 20°C、トミー精工、RL-131) にて3回洗浄した（洗浄には、1回当たり新鮮HIB培地を10 mL用いた）。洗浄した菌体を新鮮HIB培地を用いて約10⁷コロニー形成単位 (CFU) /mLとなるように調製し、新鮮HIB培地18.8 mLを含む三角フラスコへ調製した菌液を0.2 mL接種した（即ち、最終菌液濃度は、約20 10⁵ CFU /mLとなるようにした）。この菌体を含む培養液に、2 mMの濃度に調製した各化合物の溶液1 mLを添加した（化合物の最終濃度は、100 μMとなる）。振盪機 (GR-1型、いわしや(株) 製) を用いて37°Cにて振盪培養し、24時間後の培養液2 mLをサンプリングした。サンプリングした培養液は、濾過 (DISMIC、0.45 μm、アドバンティック東洋) し、

滅菌蒸留水で 10^5 倍希釈した後、リムルス試薬（LAL ES、和光純薬）に $200\mu\text{L}$ 添加し、予め 37°C に加温しておいたトキシノメータMT-285（和光純薬）を用いてLPS濃度を測定した。

化合物のLPS抑制率は、化合物未添加群におけるLPS濃度に対する化合物
5 添加群のLPS濃度の割合として算出した。その結果、実施例1の化合物の抑制率は $46.5\sim65.8\%$ であった。以下に各化合物の抑制率を、実施例1の化合物の抑制率を1.0とし、相対比として表1に示した。

表1：大腸菌培養上清中のLPSに対する化合物の抑制効果

	相対比
実施例1の化合物	1. 0
実施例3の化合物	0. 70
実施例4の化合物	0. 69
実施例5の化合物	0. 80
実施例6の化合物	0. 69
実施例7の化合物	0. 79
実施例8の化合物	0. 60
実施例9の化合物	0. 51
実施例10の化合物	0. 87
実施例11の化合物	0. 74
実施例12の化合物	0. 85
実施例13の化合物	0. 87
実施例15の化合物	1. 05
実施例17の化合物	0. 78
実施例19の化合物	0. 67
実施例21の化合物	0. 79
実施例22の化合物	0. 68
実施例25の化合物	0. 33
実施例26の化合物	0. 54

実験例2；ラット腹膜炎モデルにおいて上昇するLPSに対する薬剤の抑制効果

ラット腹膜炎 (CLP ; cecal ligation and puncture) モデルは、Wichterman らの方法 (J. Surg. Res. 29, 189-201 <1980>) に準じて作製した。即ち、一晩絶食させたラットをエーテル麻酔下で開腹し、引き出した盲腸根部を3-0号縫糸で結紮後、18Gの注射針で2ヶ所に穿孔を加えた後、盲腸内容物を一部擠り出

し、腹部にもどし切開部位を縫合した。動物をポールマンケージに固定し、尾静脈より生理食塩水または薬液（2 mg/mL）を投与速度2.5 mL/kg/hrでインフュージョンポンプ（22 M, Harvard）を用い持続投与した（投与量として、5 mL/kg/hrとなる）。

5 CLP処置6時間後、動物を炭酸ガスで犠死せしめ、腹腔にPhosphate buffered saline (PBS; 37°C, 10 mL) を注入して洗浄した後、腹水を含む腹腔洗浄液 (PLF; peritoneal lavage fluid) を回収した。得られたPLFの回収重量を測定し、遠心分離 (1500 rpm for 5 min, 4°C) をを行い、その上清を採取した。また、心臓から採取した血液をセパラピッドチューブにて遠心分離 (3000 rpm for 10 min, 4°C) をを行い、その血清を回収した。腹腔中および血清中のLPS濃度は、回収したPLFの上清および血清をそれぞれ滅菌蒸留水で10⁵ および10² 倍に希釈した後、リムルス試薬 (LAL ES、和光純薬) に200 μL添加し、予め37°Cに加温しておいたトキシノメータ MT-285 (和光純薬) を用いて測定した。尚、腹腔当りのLPS量は、回収した腹腔洗浄液(PLF)量×PLFのLPS濃度で算出した。

化合物のLPS抑制率は、生理食塩水投与群のLPS濃度に対する化合物投与群のLPS濃度の割合として算出した。各化合物の血中および腹腔中におけるLPS抑制率は表2に示すとおりであった。

表2：ラット腹膜炎モデルにおいて上昇するLPSに対する化合物の抑制効果

	LPS抑制率(%)	
	血中	腹腔中
実施例1の化合物	79.9	88.3
実施例10の化合物	81.4	88.1
実施例11の化合物	36.2	5.5
実施例13の化合物	74.2	44.7
実施例15の化合物	68.2	70.3
実施例17の化合物	59.1	14.4
実施例19の化合物	67.8	89.6
実施例21の化合物	55.9	57.1
実施例22の化合物	21.6	80.7

上記実験結果から、本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体は、LPS抑制作用を有することがわかる。

製剤例1

以下の成分を含有する錠剤を常法により製造した。

成分	錠剤あたり
実施例1の化合物	10mg
ラクトース	125mg
コーンスターク	75mg
タルク	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
全重量	215mg

製剤例2

以下の成分を含有するカプセルを常法により製造した。

成分	カプセルあたり
実施例 1 の化合物	1.0 mg
ラクトース	165 mg
コーンスターク	20 mg
タルク	5 mg
カプセル 1 個分重量	200 mg

製剤例 3

以下の成分を含有する軟膏剤を常法により製造した。

成分	用量
実施例 1 の化合物	0.2 g
白色ワセリン	97.8 g
流動パラフィン	2 g
全重量	100 g

製剤例 4

以下の成分を含有する注射剤を常法により製造した。

成分	用量
実施例 1 の化合物	0.2 g
塩化ナトリウム	0.9 g
注射用蒸留水	適量
全重量	100 g

製剤例 5

以下の成分を含有する点眼剤を常法により製造した。

成分	
実施例 1 の化合物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.3 g
滅菌精製水	適量
全重量	100 g

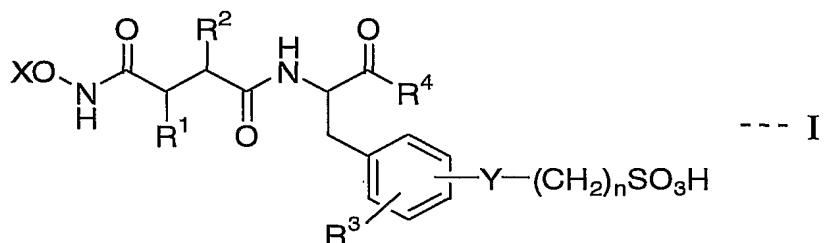
産業上の利用可能性

本発明のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、LPS抑制作用を有し、例えば、敗血症、MOF、慢性関節リウマチ、クローン病、悪液質、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬、その他の自己免疫疾患、炎症性疾患等の疾患の予防・治療に有用である。

本出願は日本で出願された特願2000-219245および特願2000-219034を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容のすべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

請求の範囲

1. 式 (I)



5

[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、

R¹ は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、または-(CH₂)_{1~4}-A〔1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい。または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]を示し、

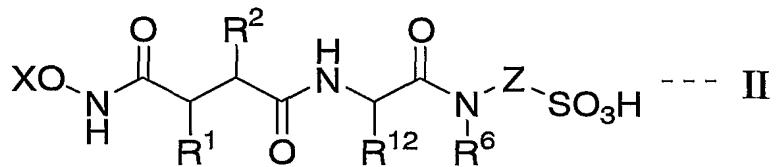
R² は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

YはO、NR⁷ (R⁷はR²と同義)、またはSを示し、

nは1~6のいずれかの整数を示し、

R³ は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバ

モイル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ基を示し、
 R⁴ はOR⁸ (R⁸ は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを表す。)、またはNR^{1 0}R^{1 1} [R^{1 0} およびR^{1 1} は同一または異なっていてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、
 5 アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、またはR^{1 0} およびR^{1 1} は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。]で表される基を示し、
 前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリール
 10 アルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい。]で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。
 2. R³ が水素である請求項1に記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。
 15 3. R⁴ がNHCH₃ またはNHC₆H₅ である請求項1または2に記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。
 4. 式 (II)



20 [式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、
 R¹ は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アルケニル、または-(CH₂)_{1-A} [1は1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なく

とも 1 種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および (d) ベンゾ縮合するか、または 1 以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによつて置換されているか、および／または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい。5 または 6 員環含窒素ヘテロ環を表す。] を示し、

R² は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

R^{1 2} は天然または天然以外の α -アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶ は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを示し、

Z は炭素数 1 ~ 6 のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示し、

前記のアリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタルイミドアルキル、アリール、ヘテロアリールは置換基を有していてもよい。] で表されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

5. R^{1 2} がベンジルである請求項 4 に記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

6. R⁶ が水素である請求項 4 または 5 のいずれかに記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

7. R¹ がフタルイミドメチルである請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

25 8. R² がイソブチルである請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩。

9. 5-メチル-3 (R) - [1 (S) -メチルカルバモイル-2-(4-スルホメトキシフェニル) エチルカルバモイル] -2 (R または S) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (2-スルホエトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (4-スルホブトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

10 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (5-スルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [1 (S) -メチルカルバモイル-2 - (4-スルホメトキシフェニル) エチルカルバモイル] -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

15 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (2-スルホエトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

20 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (4-スルホブトキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (4-スルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

25 5-メチル-3 (R) - {1 (S) -メチルカルバモイル-2 - [4 - (5-スルホペントキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - {1 (S) -フェニルカルバモイル-2 - [4 - (3-スルホプロポキシ) フェニル] エチルカルバモイル} -2 (RまたはS) -フタ

ルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

10 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホブチルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

15 5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (5-スルホベンチルカルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (スルホメチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

20 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (2-スルホエチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

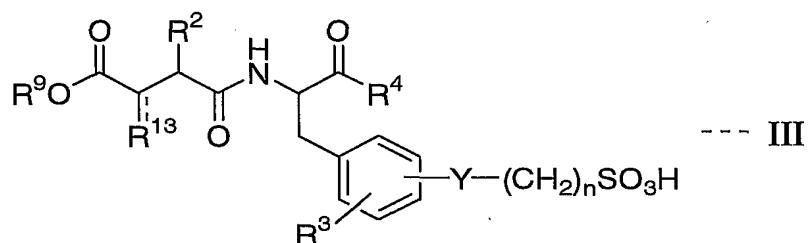
5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (3-スルホプロピルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

25 5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホブチルカルバモイル) エチルカルバモイル] ヘキサノヒドロキサム酸、

5-メチル-2 (RまたはS) - (2-ナフチルメチル) - 3 (R) - [2-フェ

ニル-1 (S) - [5-スルホペンチルカルバモイル] エチルカルバモイル] へ
キサノヒドロキサム酸、および
5-メチル-3 (R) - [2-フェニル-1 (S) - (4-スルホフェニルカル
バモイル) エチルカルバモイル] - 2 (RまたはS) - フタルイミドメチルヘキ
5 サノヒドロキサム酸からなる群から選択されるヒドロキサム酸系スルホン酸誘導
体またはその薬理学上許容される塩。

10. 式 (III)



10 [式中、R⁹ は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルま
たはアリールを示し、

は単結合または二重結合を示し、

15 R^{1~3} は

が単結合の場合、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、
ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリール
20 チオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタル
イミドアルキル、アルケニル、-(CH₂)_{1~4}-A [1は1~4のいずれかの整
数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接し

ない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方または両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによつて置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい[または6員環含窒素ヘテロ環を表す。]または $-COOR^{1-4}$ (R^{1-4} は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを表す。)を示すか、または

10

が二重結合である場合、 CH_2 を示し、

R^2 は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

YはO、 NR^7 (R^7 は R^2 と同義)、またはSを示し、

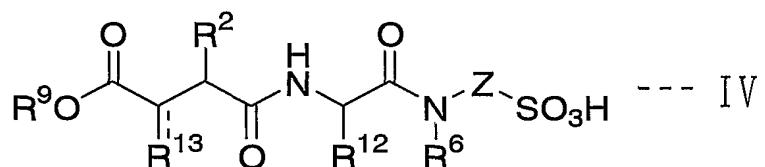
15 nは1~6のいずれかの整数を示し、

R^3 は水素、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ基を示し、

R^4 は OR^8 (R^8 は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリー

20 ルアルキル、ヘテロアリールアルキルを表す。)、または $NR^{1-0}R^{1-1}$ (R^{1-0} および R^{1-1} は同一または異なるてもよく、それぞれ水素、低級アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールを示し、または R^{1-0} および R^{1-1} は隣接する窒素原子と一緒にになって置換されていてもよいヘテロ環を形成してもよい。)を示す。]で表される化合物またはその
25 薬理学上許容される塩。

11. 式 (IV)



[式中、R⁹ は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルま

5 たはアリールを示し、

は単結合または二重結合を示し、

R^{1~3} は

10

が単結合の場合、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、

ヘテロアリールアルキルチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリール

チオアルキル、アルキルチオアルキル、アリールアルキルチオアルキル、フタル

15 イミドアルキル、アルケニル、-(CH₂)_{1~4}-A [1は1~4のいずれかの整

数であり、Aは、(a) 窒素原子によって結合し、(b) 該結合窒素原子に隣接し

ない位置にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少な

くとも1種の原子を含有していてもよく、(c)該結合窒素原子に隣接する一方ま

たは両方の炭素原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合

20 するか、または1以上の他の炭素原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによっ

て置換されているか、および/または別の窒素原子に関し、低級アルキルもしく

はフェニルによって置換されていてもよい5または6員環含窒素ヘテロ環を表

す。] または-COO R^{1~4} (R^{1~4} は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテ

ロアリールアルキルまたはアリールを表す。) を示すか、または

が二重結合である場合、CH₂を示し、

R²は水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロア

5 ルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールを示し、

R^{1 2}は天然または天然以外のα-アミノ酸の特性基であり、ここで存在する官能基は保護されていてもよく、

R⁶は水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルを示し、

10 Zは炭素数1～6のアルキレン、フェニレンまたはナフタレンを示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容される塩。

12. 請求項1～9のいずれかに記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩および薬理学上許容される担体を含有する医薬組成物。

15 13. 請求項1～9のいずれかに記載のヒドロキサム酸系スルホン酸誘導体またはその薬理学上許容される塩を有効成分とするLPS抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C309/11, 309/15, 309/51, C07D209/48, A61K31/185, 31/4035, A61P29/00, 31/04, 39/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C309/00, C07D209/00, A61K31/00, A61P29/00, 31/00, 39/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 832875 A1 (Fuji Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha), 01 April, 1998 (01.04.98), & WO 96/33968 A1	1-3, 8-10, 12 4-7, 11, 13
A	WO 94/10990 A1 (British Bio-Technology Ltd.), 26 May, 1994 (26.05.94), & JP 8-505605 A	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 24 October, 2001 (24.10.01)	Date of mailing of the international search report 06 November, 2001 (06.11.01)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07C309/11, 309/15, 309/51, C07D209/48, A61K31/185, 31/4035, A61P29/00, 31/04, 39/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07C309/00, C07D209/00, A61K31/00, A61P29/00, 31/00, 39/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY(STN), CA(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 832875 A1(Fuji Yakuhan Kogyo Kabushiki Kaisya) 1.4月. 1998	1-3, 8-10, 12
A	(01. 04. 98) & WO 96/33968 A1	4-7, 11, 13
A	WO 94/10990 A1(British Bio-Technology Ltd.) 26.5月. 1994 (26. 05. 94) & JP 8-505605 A	1-13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 10. 01

国際調査報告の発送日

06.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

前田 慶彦

印

4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443